



CONTROLO DA TUBERCULOSE EM PORTUGAL CONTINENTAL

Estudo do insucesso terapêutico e dos seus factores nos doentes
pulmonares para optimização do Programa Nacional

Doutoramento em Saúde Pública
Especialidade em Epidemiologia

Ana Margarida Coelho Costa Veiga

Dezembro, 2016



CONTROLO DA TUBERCULOSE EM PORTUGAL CONTINENTAL

Estudo do insucesso terapêutico e dos seus factores nos doentes
pulmonares para optimização do Programa Nacional

Tese apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de
Doutor em Saúde Pública, realizada sob a orientação científica da
Professora Doutora Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa e do
Professor Doutor Teodoro Silva Hernandez Briz

Dezembro, 2016

Comissão de Acompanhamento

Doutora Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa
Professora Associada com Agregação
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor Teodoro Silva Hernandez Briz
Professor Associado (Aposentado)
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor António Neves Pires de Sousa Uva
Professor Catedrático
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Júri da Prova de Doutoramento

Doutor João António Pereira (Presidente)
Professor Catedrático
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor António Neves Pires de Sousa Uva
Professor Catedrático
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutora Carla do Rosário Delgado Nunes de Serpa
Professora Associada com Agregação
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutor António Guilherme Almeida Gonçalves
Professor Associado
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Doutor Pedro Manuel Vargues Aguiar
Professor Auxiliar
Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa

Doutora Raquel de Almeida Ferreira Duarte Bessa Melo
Investigadora
Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto

À Beatriz, à Inês e ao Afonso

À memória da minha Mãe

AGRADECIMENTOS

Quando a “*terra parece estar à vista*” importa lembrar outros protagonistas desta viagem que estando a terminar, dará início a tantas outras que espero venham a ser igualmente desafiadoras e inspiradoras, por vezes tortuosas, mas que se esperam de crescimento académico, profissional e pessoal...

- Em primeiro lugar, como não poderia deixar de ser, aos meus orientadores, Professora Doutora Carla Nunes e Professor Doutor Teodoro Briz, sem os quais esta *aventura* não teria sido possível. A minha profunda gratidão, por acreditarem em mim desde o primeiro dia, em que me acolheram no seminário da Especialidade em Epidemiologia, por me incluírem no projecto que abraçam há vários anos e me transmitirem a sua paixão pelo Controlo da Tuberculose. Pela incansável orientação, disponibilidade, amizade, compreensão e apoio incondicional nestes anos, dando-me força quando esta parecia desaparecer, e foram vários os momentos...como só vocês sabem! Por serem notáveis seres humanos, com dois temperamentos bem distintos mas que ao se complementarem permitiram que usufrísse das vossas excelentes competências no ensino e investigação, que culmina neste produto final, que muito me orgulha e me permitiu crescer na vertente académica mas também ao nível pessoal. Que transporte estes vossos ensinamentos e os aplique no futuro de forma brilhante como sempre me habituaram. Muito obrigada aos meus Mestres de hoje, mas amigos sempre!

- Ao Professor Doutor António Sousa Uva, digníssimo membro da minha Comissão de Acompanhamento, o meu agradecimento pela sua amabilidade, disponibilidade e prontos conselhos para o bom andamento dos trabalhos. Os relevantes comentários, sugestões e revisão final da tese, muito contribuíram para a sua qualidade. Que o seu entusiasmo pela ciência e relevância no ensino da Saúde Pública constituam uma inspiração para o futuro.

- Um reconhecimento à Direcção-Geral da Saúde, em particular, à coordenadora do Programa Nacional para a Tuberculose Professora Doutora Raquel Duarte, pela disponibilidade e acesso aos dados do SVIG-TB, sistema de vigilância da TB em Portugal, que me permitiu desenvolver esta tese de doutoramento. Agradeço ainda ao Instituto Nacional de Estatística e ao Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, pelo acesso aos dados da população necessários a uma segunda componente realizada de base populacional.

- À Fundação para a Ciência e a Tecnologia, FCT, ao abrigo do projecto *ControlTB - Controlo da Tuberculose Pulmonar em Portugal numa perspectiva espaço-temporal: determinantes, tendências e previsões da incidência em unidades geográficas. Contributo para um Programa optimizado* (PTDC/SAU-SAP/116950/2010) e à *Lilly Portugal*, pelo apoio parcial na elaboração deste estudo.

- A todos os que, directa ou indirectamente, me apoiaram nestes últimos anos, o meu sincero agradecimento.

- Aos colegas da Escola Nacional de Saúde Pública pelo incentivo, pela boa disposição, gargalhadas e companheirismo que ajudaram a minorar a carga formal num projecto desta importância. Aos colaboradores da ENSP que, nas suas diferentes áreas, contribuíram para a boa prossecução desta tese.

- À Escola Superior de Tecnologia da Saúde, aos meus colegas companheiros de jornada, e em particular aos professores da Área Científica de Farmácia, por partilharem comigo este momento de especial relevância profissional, transversal a todos. Por me mostrarem as suas fragilidades e momentos de desespero, com os quais tanto me identifiquei, mas também de glória, o que me impulsionou a fazer mais e melhor.

- À minha família e amigos, que à sua maneira foram manifestando o seu apoio, acreditando que era capaz, mas solicitando sempre a minha presença, que espero repor muito em breve!

- Aos meus amores, a Beatriz, a Inês e o Afonso, por estarem na minha vida, por lhe darem sentido, por me incentivarem a ser um modelo a seguir. Pelo seu amor incondicional apesar das ausências aos fins-de-semana, feriados e finais de dia por este bem maior. Por se habituarem a uma mãe *multi-tasking*, mostrando que mesmo que se demore mais tempo os projectos são para se cumprirem.

- Por fim, ao Aníbal, pela viagem dos últimos 17 anos... Pelos altos e baixos, por mesmo quando te “apetece desaparecer” te manteres fiel aos projectos que a dois iniciámos. Por, à tua maneira, dares sentido a tudo o que à minha volta parece estar demasiado lento, fora de controlo ou virado de cabeça para baixo. Pela paciência, cumplicidade, e muito amor desde sempre, mas em especial nestes últimos anos em que estive a braços com algo tão importante, mas que me fez *ausentar* mesmo quando *estava*...

RESUMO

Introdução:

A Tuberculose (TB) continua a constituir um importante problema de Saúde Pública ao nível global, permanecendo uma das mais graves doenças infecciosas a par da infecção do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), sendo causa de pesadas disfunções familiares, sociais e económicas. Adicionalmente, os países de baixa a moderada incidência enfrentam o desafio da re-emergência da doença em sub-grupos populacionais específicos, onde o grau de controlo é menor, aumentando o risco de contágio, de surgirem casos resistentes aos medicamentos antituberculosos e consequentemente aumentando as taxas de insucesso terapêutico.

Em Portugal, à semelhança de outros países de baixa incidência, a TB concentra-se nos grandes centros urbanos, em particular, nos grupos tradicionais de risco acrescido de adoecer, como os portadores de VIH, os sem-abrigo e os dependentes de drogas, entre outros. O controlo da TB nestes grupos é fundamental para proteger toda a população. Conseguir a cura é particularmente importante nos casos pulmonares (TBP), nos quais taxas elevadas de insucesso terapêutico constituem um risco para os próprios e para os seus contactos vulneráveis, pela infecciosidade associada, de onde a importância do fenómeno em Saúde Pública. De facto, só um tratamento bem-sucedido dá sentido ao elevado esforço de notificação no País, conforme conhecido e divulgado pela *World Health Organization (WHO)*.

Importa assim aprofundar o conhecimento e, se necessário, intervir neste pilar do controlo da doença, o insucesso terapêutico. Foram objectivos deste estudo: (i) identificar os factores de risco de insucesso terapêutico em doentes com TBP relatados na literatura, com sumarização quantitativa dos seus efeitos, através da revisão sistemática e meta-análise dos artigos relevantes; (ii) caracterizar o insucesso terapêutico em casos de TBP em Portugal Continental, de 2000 a 2012, de forma a identificar a sua distribuição e os factores de risco individuais que contribuem para este resultado terapêutico; (iii) desenvolver e validar um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico, com vista a auxiliar os decisores clínicos na gestão destes casos.

Material e métodos:

Este estudo, desenvolvido em duas fases, consistiu numa revisão sistemática da literatura (com recurso a meta-análise) e num estudo empírico de abrangência nacional, com uma abordagem ao nível individual (estudo de coortes retrospectivo) e outra ao nível ecológico. Incluiu ainda uma análise de *clusters* espaço-temporais de insucesso e de factores de risco na população.

A revisão sistemática (objectivo i) incluiu combinações dos termos *thesaurus* “*tuberculosis*” e “*treatment outcomes*” com palavras-chave *free text* “*treatment failure*”, “*successful outcomes*”, “*unsuccessful outcomes*”, “*determinants*”, “*predictors*” e “*risk factors*”. O *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* foi seleccionado como o jornal de referência para a pesquisa manual. A meta-análise foi realizada para estimar a taxa combinada de sucesso terapêutico e para estimar as Odds Ratio (OR) combinadas para os factores de risco de insucesso terapêutico, com intervalos de confiança de 95% (IC95%), sobre a informação dos artigos analisados.

Na componente empírica, no sub-estudo individual, a principal fonte de informação foi a base de dados SVIG-TB, o sistema de vigilância epidemiológica da TB em Portugal. Foram focados os casos notificados, de 2000 a 2012, que apresentavam tuberculose-doença com localização pulmonar, com idade superior a 15 anos, em Portugal Continental. Na abordagem ecológica, recorreu-se ainda a informação disponibilizada pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) e pelo Instituto Nacional de Estatística (INE).

O insucesso terapêutico neste estudo compreendeu as categorias da WHO de *falha terapêutica*, *interrompido* ou *abandono*, *morte* e *transferência* ou *emigração*. Os preditores estudados incluíram os factores sociodemográficos e económicos, comportamentais, relacionados com a doença e com o tratamento entendidos como pertinentes para o presente estudo com base no SVIG-TB. Na abordagem ecológica foram incluídas nove variáveis explicativas ao nível do município, tendo sido estudado o ano de 2011, ano do Censo 2011, por apresentar um maior número de dados disponíveis e actualizados para mais indicadores ao nível do município (unidade de análise).

Para a caracterização do insucesso (objectivo ii) foram determinadas medidas de estatística descritiva, bem como o cálculo das taxas de insucesso terapêutico para Portugal Continental por distrito e por município. Foi ainda avaliada a existência de associação estatística entre as variáveis explicativas e a variável resposta (teste de independência do Qui-quadrado), determinadas as OR, brutas e ajustadas à idade e ao sexo (regressão logística binária) e ainda a estratificação segundo três determinantes do insucesso consensuais na literatura (o sexo, o tipo de caso e a co-infecção TB/VIH).

Para o desenvolvimento e validação do modelo de risco de insucesso terapêutico (objectivo iii), recorreu-se igualmente à regressão logística binária entre a variável *insucesso terapêutico* (dicotomizada) e as variáveis explicativas com significância estatística na análise bivariada, utilizando como classes de referência as categorias reconhecidas como protectoras do insucesso. A avaliação da *performance* do modelo incluiu o *Omnibus tests of model coefficients*, o *Hosmer and Lemeshow test*, a sensibilidade, a especificidade, o Valor Preditivo Positivo e Negativo e a determinação da curva ROC.

Na determinação da necessidade de um modelo geograficamente referido foram identificadas zonas geográficas críticas de insucesso através de processo de

clustering espaço-temporal, realizando uma análise puramente espacial (por ano de notificação), uma análise espaço-temporal (de 2000 a 2011) e uma de variação espacial das tendências temporais. Ainda nesta componente, e através de um estudo ecológico, foram identificadas, por município, as zonas de risco acrescido pelo método de *clustering* espaço-temporal aplicado às variáveis contextuais envolvidas, permitindo a determinação de um novo indicador, que consiste no número de factores de risco identificados como críticos em cada município.

Foram respeitadas todas as questões éticas e legais associadas à presente investigação, nomeadamente, pela anonimização dos dados relativos à identificação dos doentes.

Resultados:

A taxa combinada de sucesso terapêutico em doentes com TBP foi de 78,9% (IC95%: 76,3%-81,3%) globalmente e de 80,9% (IC95%: 78,1%-83,5%) quando apenas foram incluídos estudos com casos novos de TBP, observando-se uma muito elevada heterogeneidade entre os estudos. Os determinantes de insucesso terapêutico em doentes com TBP foram reconhecidamente sobreponíveis aos factores relacionados com a doença, classificáveis em quatro grupos decorrentes da sua natureza, tendo-se destacado nos: (i) factores sociodemográficos - o sexo masculino e a idade acima dos 64 anos; (ii) comportamentais - a dependência de drogas intravenosas (IV), do álcool e outras drogas; (iii) relacionados com a doença - a co-infecção TB/VIH e as co-morbilidades como a Diabetes; (iv) relacionados com o tratamento - a história de tratamento anterior e o tipo de esquema terapêutico instituído. A Toma Observada Directamente (TOD) destacou-se como um factor promotor do seu sucesso.

Em Portugal Continental, a taxa de insucesso terapêutico em doentes com TBP, correspondeu a um resultado global de 11,8% (sucesso terapêutico: 88,2%), tendo a análise por ano de notificação evidenciado valores de insucesso muito próximos entre si. As taxas mais elevadas de insucesso terapêutico foram observadas para casos de TBP residentes nos distritos de Lisboa (13,4%) e Porto (12,0%), em casos com idade igual ou superior a 65 anos (19,7%), pertencentes ao sexo masculino (13,3%), de nacionalidade estrangeira (13,3%), em trabalhadores em residências comunitárias (25,5%) e em prisões (20,7%) - sendo os trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde (5,5%) os que apresentavam o valor mais baixo de insucesso -, em casos dependentes de álcool (15,6%), de drogas IV (30,4%) ou de outras drogas (23,2%), em reclusos (24,8%), sem-abrigo (33,6%) ou que viviam em residências comunitárias (27,8%), com patologias relacionadas com o pulmão (23,9%), ou com co-infecção TB/VIH (29,7%) e em doentes com história de tratamento anterior (19,1%), ou que no decurso do tratamento revelaram toxicidade aos fármacos (17,3%).

O modelo preditivo de insucesso terapêutico identificou os seguintes preditores: a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas IV (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras

patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e a história de tratamento anterior (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95).

A análise espaço-temporal permitiu identificar os *clusters* de Lisboa e Porto, de 2000 a 2011, e no período de 2000 a 2003 foi identificado um terceiro *cluster* com 16 municípios no sul de Portugal (Albufeira, Silves, Loulé, Lagoa, Faro, Portimão, São Brás de Alportel, Monchique, Olhão, Almodôvar, Lagos, Tavira, Aljezur, Ourique, Vila do Bispo e Alcoutim). Foram testados os modelos preditivos considerando duas áreas distintas (*Lisboa/Porto* e *restantes municípios*) mas dado que estes apresentaram piores resultados de *performance* foi considerado o modelo global, inicialmente desenvolvido.

Ao nível ecológico apenas a *proporção de população residente sem abrigo* evidenciou uma correlação positiva moderada com o insucesso terapêutico. O *índice de envelhecimento*, a *proporção de população residente de nacionalidade estrangeira* e a *proporção de viúvos/divorciados* explicaram, conjuntamente, só 8,4% da variância do insucesso. Observou-se ainda que os municípios de Lisboa e Porto figuravam como áreas expostas a um número mais elevado de factores de risco contextuais.

O estudo desenvolvido revela, para Portugal Continental, um cenário bastante favorável. Tal êxito é evidenciado pelo facto de os piores resultados terapêuticos se concentrarem em grupos mais vulneráveis de doentes, expostos a factores de insucesso conhecidos, quase sempre pouco numerosos e concentrados nos grandes centros urbanos – desta forma preveníveis e identificáveis para discriminação positiva. O modelo preditivo construído evidenciou um bom potencial na aplicação a que se destina.

Importa, ainda, salientar que o modo convencionado de definir *insucesso terapêutico* se mostrou vulnerável a óbitos de doentes com causa não especificada, o que pode ter inflacionado artificialmente as taxas.

Conclusões e perspectivas futuras:

A taxa combinada de sucesso terapêutico em doentes com TBP a partir da literatura científica não atingiu a meta preconizada pela WHO para o sucesso terapêutico (tratamento completado em pelo menos 85% dos casos infecciosos), mesmo quando apenas foram considerados estudos com casos novos de TBP. O estudo dos determinantes de insucesso terapêutico na literatura científica mostrou disparidade na definição de insucesso, entendendo-se necessário uma revisão sistemática dos factores de risco segundo as diferentes categorias de resultado terapêutico, que se espera aumentar a especificidade dos resultados obtidos.

O resultado global de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental evidenciou cumprimento do indicador de desempenho do Programa Nacional, o sucesso terapêutico. Mostrando-se inclusive que os valores segundo os anos em estudo se mantêm nesta ordem de grandeza, consistentemente superior à meta da WHO de 85%. No entanto, contrariamente ao observado para a taxa de

incidência da TB em Portugal Continental nas últimas décadas, não é ainda observada uma desejável tendência decrescente do insucesso.

A tendência de estagnação nos valores de insucesso terapêutico e a heterogeneidade das taxas - mais elevada nos grandes centros urbanos e em determinados sub-grupos da população - revelam a necessidade de uma aposta forte do Programa Nacional para contrariar estes resultados, perspectivando-se novas investigações de âmbito mais restrito, por exemplo, focando a segunda categoria mais prevalente em Portugal Continental, o *abandono*.

A análise espaço-temporal permitiu desenvolver modelos com diferenciação geográfica, revelando interesse na aplicação contínua desta metodologia tanto na vigilância da TB como do seu insucesso terapêutico, constituindo mais um instrumento de auxílio à decisão do gestor do Programa para a alocação de recursos.

O estudo ecológico parece reforçar que o insucesso terapêutico em Portugal Continental não será relacionável com os factores da população global, mas com a sua acumulação geográfica. Neste sentido, importa estudar outros factores de risco individual, perspectivando-se complementar o presente estudo com uma abordagem de coortes prospectiva nos grandes centros urbanos, Lisboa e Porto, pela maior incidência, concentração de casos e piores resultados observados para o insucesso.

O modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico foi ainda traduzido para *nomograma*, o que permitirá a sua utilização corrente na consulta de diagnóstico, com bastante facilidade e sem necessidade de recursos sofisticados, permitindo, identificar precocemente doentes em risco que necessitem de acompanhamento diferenciado pelos profissionais de saúde.

Em países de baixa incidência como Portugal, explorar melhor os contornos e os factores do sucesso ou insucesso terapêutico contribui para um verdadeiro progresso do programa de controlo. Ao observar-se que os piores resultados estão fortemente associados a grupos de risco acrescido e a locais específicos, obtém-se fundamento para garantir que os recursos são alocados de forma lógica, coerente, eficiente e sustentável.

Palavras-chave:

Tuberculose pulmonar; Insucesso terapêutico; Modelos de risco; Factores de risco; Programa Nacional para a Tuberculose; Epidemiologia.

PONTOS-CHAVE

O que se sabe sobre o tema? A tuberculose (TB) continua a constituir um importante problema de Saúde Pública ao nível global. Os países de baixa a moderada incidência enfrentam o desafio da re-emergência da doença em sub-grupos populacionais específicos, onde o grau de controlo é menor. Em Portugal, o controlo da TB nos grupos tradicionais de risco acrescido de adoecer é fundamental, em particular nos casos pulmonares (TBP), nos quais elevadas taxas de insucesso terapêutico constituem um risco não só ao nível individual mas também de Saúde Pública, pela infecciosidade associada e a possibilidade de aumento de resistências aos medicamentos em uso.

Qual é o ganho em conhecimento obtido com este estudo? O estudo realizado permitiu caracterizar o sucesso terapêutico globalmente e o insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental e identificar os principais factores de risco de insucesso terapêutico, melhorando assim substancialmente a base de conhecimento epidemiológico que proporciona suporte aos vários decisores no Programa de controlo. O modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico identificou os seguintes preditores: a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas intravenosas (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e os retratamentos (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95). Confirmou a estagnação nos valores de insucesso ao longo do período em estudo, não se observando ainda uma desejável tendência decrescente.

Quais são as implicações para o controlo da TB? Os resultados revelam a necessidade de uma aposta forte do Programa Nacional nos grupos em risco para consequente redução do insucesso, o que conduzirá a um maior declínio da taxa de incidência geral, até à sua expressão mínima. Ao nível dos serviços de Saúde, o modelo de risco de insucesso terapêutico, já traduzido para *nomograma*, pode ser utilizado logo na consulta inicial, com bastante facilidade e sem necessidade de recursos sofisticados, permitindo o acompanhamento diferenciado dos doentes de TBP em tratamento, no sentido de prevenir o insucesso. Os resultados permitem ainda perspectivar novas investigações de âmbito mais restrito, por exemplo, focando na segunda categoria de insucesso mais prevalente em Portugal Continental, a interrupção ou abandono.

ABSTRACT

Background

Tuberculosis (TB) remains an important Public Health problem globally. It is one of the most serious infectious diseases, along with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, and is the cause of heavy family, social and economic dysfunctions. Importantly, low burden TB countries face the challenge of re-emergence of the disease in specific sub-groups of the population, where the control level is reduced. This leads to an increased risk of transmission, an increased number of cases resistant to antituberculous drugs and consequently contributes to augment the treatment failure rates.

In Portugal, like in other low incidence countries, TB is concentrated in large urban centers, mainly in groups at high risk of becoming ill, such as HIV patients, homeless or drug users. TB control in these groups is crucial to protect the entire population. The cure is particularly important in pulmonary cases (PTB), in which increased rates of unsuccessful treatment become a risk. This risk is for the patients themselves and for their vulnerable contacts, due to the associated infectiveness, in this way impacting Public Health action negatively. In fact, only a high rate of successful treatment confirms the Portuguese known good notification level, as published by the World Health Organization (WHO).

Increased knowledge and, if necessary, intervention in this disease control pillar, the unsuccessful treatment, is mandatory. The objectives of this study were: (i) to estimate PTB treatment outcomes globally based on published studies, and to identify their determinants through a systematic review and meta-analysis of relevant articles; (ii) to characterize unsuccessful treatment of PTB cases in Continental Portugal, from 2000 to 2012, in order to identify their distribution and individual predictors; (iii) to develop and validate a predictive risk model of unsuccessful treatment in PTB cases, in order to assist decision makers in the management of these cases.

Methods

This study, carried out in two phases, consisted of a systematic review of relevant scientific literature (using meta-analysis) and an empirical study with a national scope, with an individual approach (retrospective cohort) and an ecological study. It has also included a space-time analysis of unsuccessful outcomes and risk factors in the population.

In the systematic review (objective i), the terms "tuberculosis" and "treatment outcomes" were searched with all of the following, as a combination of free text and thesaurus terms in the following different variations: "treatment failure", "successful outcomes", "unsuccessful outcomes", "determinants", "predictors" and "risk factors". The *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* was selected as the key

journal for hand-searching. Meta-analysis was performed to estimate a combined success rate and to estimate a pooled Odds Ratio (OR) for risk factors for unsuccessful outcomes. 95% confidence intervals (95%CI) of the outcomes were calculated from data reported in each article.

In the retrospective cohort study the main source of information was the SVIG-TB database, the Portuguese TB surveillance database. The cases studied were PTB cases more than 15 years old, notified from 2000 to 2012 in Continental Portugal. In the ecological study, it was also used information provided by the National Health Institute Doutor Ricardo Jorge (INSA) and from the Statistics Portugal (INE).

PTB unsuccessful treatment included the WHO categories of “failure”, “default”, “death” and “transferred out”. The predictors, based on SVIG-TB data, included sociodemographic, behavioral, disease-related and treatment-related factors known as relevant to this study. In the ecological study, nine predictors at the municipality level and in the year 2011 were included. This year was considered because more indicators were available and updated at the municipality level, due to the 2011 Census.

The statistical analysis included descriptive statistics, the calculation of unsuccessful treatment rates for Continental Portugal by district and municipality (objective ii). The association between PTB unsuccessful treatment and its predictors was assessed by *Independence Chi-squared* test. OR, crude and adjusted for age and sex (binary logistic regression) was used to express the magnitude of association in bivariate analysis. Stratification regarding three TB unsuccessful predictors reported in the literature was also performed (sex, history of previous TB treatment and TB/HIV coinfection).

For the development and validation of the predictive risk model of unsuccessful treatment (objective iii), binary logistic regression between unsuccessful outcome (dichotomized) and predictors with statistical significance in the bivariate analysis was used. The reference classes were the predictors categories that were recognized as protector of unsuccessful outcomes. Model's performance was assessed by the *Omnibus* tests of model coefficients, the *Hosmer and Lemeshow* test, its sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and the determination of the ROC curve.

A spatio-temporal *clustering* process was used to determine the need for referring the model geographically. Critical geographical areas of unsuccessful treatment were identified, initially by performing a purely spatial analysis (per notification year), followed by a spatio-temporal analysis (2000 to 2011) and a spatial variation in temporal trends analysis. In the ecological study the spatio-temporal *clustering* method was applied, by municipality, to identify the risk areas for the contextual variables. This allowed determining a new indicator, the number of risk factors identified as critical in each municipality.

All ethical and legal issues associated with this research were considered, namely, the anonymization of the patient's identification data.

Results

The pooled estimate rate of treatment success was 78.9% (95%CI: 76.3%-81.3%) globally and 80.9% (95%CI: 78.1%-83.5%) when only studies with new PTB cases were included, but heterogeneity was very high. The determinants of unsuccessful outcomes in PTB patients were classified into four groups according with their nature, namely: (i) socio-demographic factors - male sex and older age; (ii) behavioral factors - abuse of intravenous (IV) drugs, alcohol and other drugs; (iii) disease-related factors - TB/HIV coinfection and co-morbidities such as Diabetes; (iv) treatment-related factors - history of previous treatment and therapeutic regimen. The Directly Observed Therapy appears to be a protective factor for successful treatment.

In Continental Portugal, the unsuccessful outcome rate in PTB patients was 11.8% (success rate: 88.2%). The highest rates of unsuccessful treatment observed for TBP cases were in: residents in the districts of Lisbon (13.4%) and Oporto (12.0%), aged over 64 years (19.7%), male sex (13.3%), immigrants (13.3%), workers of community residences (25.5%) and prisons (20.7%) - workers of the National Health Service had the lowest unsuccessful outcomes (5.5%) -, alcohol users (15.6%), IV drug users (30.4%) or other drugs users (23.2%), inmates (24.8%), homeless (33.6%), or living in community residences (27.8%), patients with lung related pathologies (23.9%), or TB/HIV coinfection (29.7%), patients with history of previous treatment (19.1%), or having drug toxicity during treatment (17.3%).

The predictive risk model of unsuccessful treatment included the following predictors: TB/HIV coinfection (OR=4.93; 95%CI: 3.50-6.96), age over 64 years (OR=4.37; 95%CI: 2.64-7.22), IV drugs users (OR=2.29; 95%CI: 1.50-3.50), other diseases (excluding HIV and Diabetes, OR=2.09; 95%CI: 1.63-2.68) and retreatment cases (OR=1.44; 95%CI: 1.06-1.95).

The spatio-temporal analysis identified Lisbon and Oporto *clusters*, from 2000 to 2011. From 2000 to 2003 a third *cluster* was identified with 16 municipalities in the south of Portugal (Albufeira, Silves, Loulé, Lagoa, Faro, Portimão, São Brás de Alportel, Monchique, Olhão, Almodovar, Lagos, Tavira, Aljezur, Ourique, Vila do Bispo and Alcoutim). Two predictive models were tested ("Lisbon/Oporto" and "all other municipalities"), but due to their worse performance results, the global model initially developed was considered.

The ecologic study showed a moderate positive correlation between unsuccessful outcomes and *homelessness*. The aging index, being *immigrant* and *marital status of widowed/divorced* explained jointly only 8.4% of the failure variance. It was also observed that the cities of Lisbon and Oporto appeared as areas exposed to a higher number of contextual risk factors.

This research reveals, for Continental Portugal, a very favorable scenario. Such success is evidenced by the fact that the worst results focused on the most vulnerable patient groups, which are often few and concentrated in large urban centers, and

exposed to known failure factors - thus preventable or identifiable for positive discrimination. The predictive model showed a good potential for future application as intended.

It should be noted that the conventional way to define unsuccessful treatment proved vulnerable to patient deaths with unspecified cause, which may have artificially inflated the rate values.

Conclusions & Recommendations

As found in the literature, successful PTB treatment outcomes were below the 85% threshold indicated by the World Health Organization for a good control, even when only studies with new PTB cases were included. The present study showed a considerable disparity in the definition of unsuccessful outcomes. A systematic review of risk factors accounting for the different categories of unsuccessful outcomes could contribute to increase the specificity of the results.

The overall result of unsuccessful treatment in PTB patients complies with the National Programme efficacy indicator, successful treatment. In fact, the 85% threshold was fulfilled during all the study period. However, and opposite to what is recognized to the Portuguese TB incidence rate along the past decades, an improving trend is not yet observed.

The stagnation trend in unsuccessful treatment values, as well as the heterogeneity of its rates - much more severe in large urban centers and certain specific sub-groups of the population -, show the need for a strong commitment of the National Program to counteract these results. New investigations are needed, for example, to explore predictors for *default* (second most prevalent category in Continental Portugal).

The spatio-temporal analysis allowed developing models with geographic differentiation. There is future interest in the application of this methodology on both TB incidence and unsuccessful treatment surveillance, as a further valuable instrument assisting the program manager deciding in resources allocation.

The ecological study reinforces that unsuccessful outcomes in Continental Portugal are not related to the population factors. It is therefore important to deepen the study of other individual risk factors, foreseeing a prospective cohort approach in big cities, Lisbon and Oporto, where the worst outcomes were observed and the risk cases tended to concentrate.

The predictive risk model of unsuccessful treatment, translated into a *nomogram* will allow physicians and public health authorities to identify PTB patients at increased risk, in order to suggest close, adapted monitoring by health professionals.

In low TB incidence countries such as Portugal, a better analysis of the contours and the factors of unsuccessful treatment will contribute to a real progress in the control program. As the worst results are strongly associated with risk groups and

specific locations, it should be ensured that resources are allocated in a logical, consistent, efficient and sustainable ways.

Keywords:

Pulmonary tuberculosis; Treatment failure; Risk factors; TB National Program; Epidemiology.

KEY-POINTS

What is known about the topic? Tuberculosis (TB) remains an important Public Health problem globally. The low burden TB countries face the challenge of disease re-emergence in specific sub-groups of the population, where the control level is reduced. In Portugal, TB control in the groups of known increased risk of becoming ill is crucial. Particularly in pulmonary cases (PTB), in whom high treatment failure rates not only increase their life risk, but also impact Public Health negatively, due to their associated infectiousness and enabling drug-resistant agents propagation.

What further knowledge does this research add? The study allowed to characterize the success rate globally and unsuccessful treatment rates in patients with PTB in Continental Portugal, to identify the key risk factors for unsuccessful treatment and, therefore, to substantially improve the epidemiological knowledge base that provides support to various control Program decision makers. The predictive risk model of unsuccessful treatment included the following predictors: TB/HIV coinfection (OR=4.93; 95%CI: 3.50-6.96), age over 64 years (OR=4.37; 95%CI: 2.64-7.22), IV drugs use (OR=2.29; 95%CI: 1.50-3.50), other diseases (excluding HIV and Diabetes, OR=2.09; 95%CI: 1.63-2.68) and retreatment cases (OR=1.44; 95%CI: 1.06-1.95). Finally, although the good Program results, stagnation in unsuccessful treatment values during the study period were confirmed, when a declining trend is desirable.

What are the implications for TB control? The results show the need for a strong commitment of the National Program to reduce unsuccessful outcomes in the risk groups, which could determine a major decline in general incidence, down to its minimal expression. The predictive risk model, already translated into a *nomogram*, will allow physicians to identify PTB patients at higher risk of unsuccessful treatment, in order to suggest close monitoring and other action measures by health professionals. Results of this study highlight the importance of some further investigations with narrower scopes, as focusing on predictors of treatment default (the second most prevalent category) in Continental Portugal.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	xxv
ÍNDICE DE QUADROS	xxvii
ÍNDICE DE TABELAS	xxix
SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS	xxxí

INTRODUÇÃO	1
-------------------------	----------

CAPÍTULO I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO.....	5
------------------------------------------------	----------

1. Tuberculose – infecção, doença, transmissão.....	7
1.1 Etapas, manifestações clínicas e transmissão	8
1.2 Factores de risco de infecção e de doença	11
1.3 Importância da co-infecção Tuberculose/VIH	13
1.4 Distribuição à escala mundial e em Portugal	15
2. Controlo na população – papel do tratamento da tuberculose pulmonar	18
2.1 Pilares no controlo da doença	19
2.1.1 O diagnóstico precoce e o valor do sucesso terapêutico	20
2.1.2 O Programa Nacional para a Tuberculose.....	25
2.2 Medicação e estratégias de tratamento.....	26
2.3 O insucesso terapêutico	30
2.3.1 A tuberculose resistente: um caso particular do uso inadequado da medicação?.....	30
2.3.2 Factores determinantes do insucesso	32
3. Relevância dos modelos preditivos de risco e da epidemiologia espacial em Saúde.....	61

CAPÍTULO II – PERTINÊNCIA, FINALIDADE E OBJECTIVOS.....	67
----------------------------------------------------------------	-----------

1. Pertinência e finalidade	69
2. Objectivos do estudo.....	73

CAPÍTULO III – MATERIAL E MÉTODOS	75
1. Determinantes de resultado terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar: revisão sistemática da literatura e meta-análise	77
1.1 Caracterização e estratégia da pesquisa.....	77
1.2 Definição de parâmetros e de resultados nos artigos	79
1.3 Selecção dos artigos	79
1.4 Apreciação da qualidade dos artigos	79
1.5 Extracção da informação dos artigos seleccionados	80
1.6 Meta-análise.....	80
2. Por um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico: estudo empírico	82
2.1 Delineamento geral e tipo de estudo	82
2.2 Caracterização das fontes de informação	83
2.3 Definição da população em estudo	84
2.4 Identificação, selecção e definição das variáveis do estudo	86
2.5 Tratamento estatístico dos dados.....	91
2.6 Considerações éticas	97
 CAPÍTULO IV – RESULTADOS	 99
1. Factores de insucesso terapêutico relatados em doentes com tuberculose pulmonar	101
1.1 Caracterização global dos artigos incluídos na revisão da literatura.....	101
1.2 Taxa combinada de sucesso terapêutico.....	105
1.3 Factores associados aos resultados terapêuticos: o caso particular do insucesso	109
2. Definição de um modelo preditivo de insucesso terapêutico em Portugal Continental.....	112
2.1 Caracterização geral dos casos de tuberculose pulmonar notificados de 2000 a 2010	112
2.2 Caracterização do insucesso terapêutico	113
2.3 Associação entre o insucesso terapêutico e os seus factores	116
2.4 Modelo de previsão de risco de insucesso	127
2.5 Determinação da necessidade de referir geograficamente o modelo preditivo: análise dos valores de insucesso e dos determinantes no contexto ecológico	134
2.5.1 Análise de <i>clusters</i> do insucesso terapêutico e os factores associados	136

2.5.2 Relação do insucesso com a distribuição dos factores de risco na população	141
----------------------------------------------------------------------------------------	-----

CAPÍTULO V – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS..... 151

1. Validade interna dos resultados	153
1.1 Desenho, fontes de informação e população em estudo	153
1.2 Variáveis em estudo.....	159
1.3 Análise dos dados	162
2. Validade externa dos resultados	164
2.1 Revisão sistemática e meta-análise	165
2.2 Caracterização dos casos de tuberculose pulmonar e a taxa de insucesso terapêutico em Portugal Continental	167
2.3 Determinantes de insucesso terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar	170
2.4 Modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico.....	174
2.5 Determinação da necessidade de modelos preditivos de insucesso com diferenciação geográfica	179
2.5.1 <i>Clusters</i> espaço-temporais de casos de insucesso em doentes com tuberculose pulmonar.....	179
2.5.2 Relação do insucesso terapêutico com a distribuição dos factores de risco na população	181

CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES..... 187

CAPÍTULO VII – PERSPECTIVAS FUTURAS 195

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 201

ANEXOS II Volume

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura n.º 1 – Modelo epidemiológico da patogénese da tuberculose.....	9
Figura n.º 2 – Número de casos notificados com co-infecção pelo VIH: 2006-2010...	14
Figura n.º 3 – Taxas de incidência estimadas de Tuberculose.....	16
Figura n.º 4 – Incidência de casos de tuberculose notificados por 100 mil habitantes	17
Figura n.º 5 – Sistematização dos factores relacionados com os resultados terapêuticos em casos de tuberculose pulmonar	34
Figura n.º 6 – Ilustração do interesse e uso de um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico	71
Figura n.º 7 – Componentes do estudo empírico e principais etapas	82
Figura n.º 8 – Análise estatística na abordagem individual: insucesso terapêutico na forma binária.....	95
Figura n.º 9 – Ilustração das etapas e análise estatística na abordagem ecológica no ano de 2011.....	96
Figura n.º 10 – Diagrama ilustrativo das fases de selecção dos estudos	102
Figura n.º 11 – Forest plot. Representação da percentagem de sucesso terapêutico e IC95%. Meta-análise de 41 estudos.	106
Figura n.º 12 – Forest Plot. Representação da percentagem de sucesso terapêutico e IC95%. Meta-análise de 25 estudos, casos novos.....	107
Figura n.º 13 – Nomograma para a identificação de doentes de tuberculose pulmonar em risco de insucesso terapêutico, em função dos factores indicados, Portugal Continental	133
Figura n.º 14 – Distribuição geográfica do insucesso terapêutico em número de casos de tuberculose pulmonar, Portugal Continental, 2000-2011	135

Figura n.º 15 – Mapeamento dos <i>clusters</i> espaço-temporais de insucesso terapêutico	138
Figura n.º 16 – Evolução das taxas de insucesso terapêutico nos <i>clusters</i> identificados, no resto do País e da taxa total, de 2000 a 2011	138
Figura n.º 17 – Resultados da análise de <i>clustering</i> espacial dos indicadores na população (2011).....	146
Figura n.º 18 – Número de municípios segundo o número de factores de risco neles presentes.....	148
Figura n.º 19 – <i>Clusters</i> de insucesso terapêutico (2000-2011) e distribuição geográfica do número de factores de risco (ano 2011)	149

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro n.º 1 – Categorias de resultado terapêutico segundo a World Health Organization e adaptação pela Direcção-Geral da Saúde	23
Quadro n.º 2 – Classes de variáveis identificadas na literatura e as classes de variáveis do estudo.....	87
Quadro n.º 3 – Variáveis do estudo ecológico, indicadores e fontes de informação (2011)	89
Quadro n.º 4 – Quadro sumário das fontes de informação utilizadas	90
Quadro n.º 5 – Sumário das características globais dos artigos revistos	103
Quadro n.º 6 – Distribuição dos estudos por resultado terapêutico e factor identificado	109
Quadro n.º 7 – Factores contextuais identificados nos municípios de Lisboa e Porto	149

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela n.º 1 – Sistematização dos resultados de associação entre a idade e os resultados terapêuticos.....	36
Tabela n.º 2 – Sistematização dos resultados da associação entre o sexo e os resultados terapêuticos.....	38
Tabela n.º 3 – Sistematização dos resultados da associação entre o estado de sem-abrigo e os resultados terapêuticos	41
Tabela n.º 4 – Sistematização dos resultados da associação entre a co-infecção TB/VIH e os resultados terapêuticos.....	43
Tabela n.º 5 – Sistematização dos resultados da associação entre a Diabetes <i>mellitus</i> e os resultados terapêuticos	44
Tabela n.º 6 – Sistematização dos resultados da associação entre factores comportamentais e os resultados terapêuticos	49
Tabela n.º 7 – Sistematização dos resultados da associação entre a Toma Observada Directamente e os resultados terapêuticos	51
Tabela n.º 8 – Sistematização dos resultados da associação entre a história de tratamento anterior e os resultados terapêuticos	60
Tabela n.º 9 – Resultados dos testes de heterogeneidade e viés de publicação.....	108
Tabela n.º 10 – Meta-análise: factores de risco relacionados com o insucesso terapêutico.....	111
Tabela n.º 11 – Caracterização da população, estratificada segundo o resultado terapêutico.....	114
Tabela n.º 12 – Caracterização do insucesso terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar segundo os factores em estudo, Portugal Continental, 2000-2009 e nos dois sub-períodos.....	117
Tabela n.º 13 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, com e sem ajustamento ao sexo e à idade, Portugal Continental, 2000-2009	119
Tabela n.º 14 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, estratificação segundo o sexo, Portugal Continental, 2000-2009.....	122

Tabela n.º 15 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, estratificação segundo o tipo de caso, Portugal Continental, 2000-2009	124
Tabela n.º 16 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, estratificação segundo a co-infecção TB/VIH, Portugal Continental, 2000-2009.....	126
Tabela n.º 17 – Factores de insucesso terapêutico de acordo com os modelos: global e por estratos, análise múltipla	128
Tabela n.º 18 – Características de desempenho dos modelos (explicativo e preditivo)	129
Tabela n.º 19 – Factores associados ao insucesso terapêutico em casos de tuberculose pulmonar, Portugal Continental, 2005-2009.....	131
Tabela n.º 20 – Municípios identificados na análise de <i>clusters</i> , por anos.....	136
Tabela n.º 21 – Municípios identificados na análise de <i>clusters</i> espaço-temporais (2000-2011)	137
Tabela n.º 22 – Factores associados ao insucesso terapêutico em casos de tuberculose pulmonar, Lisboa e Porto, e restantes municípios, 2000-2009.....	140
Tabela n.º 23 – Características de desempenho dos modelos explicativos de insucesso terapêutico geograficamente referidos	141
Tabela n.º 24 – Coeficientes de correlação <i>Rho</i> de Spearman observados na relação ecológica entre a taxa de insucesso terapêutico e os indicadores na população	142
Tabela n.º 25 – Coeficientes de correlação <i>Rho</i> de Spearman observados na análise dos indicadores na população entre si.....	143
Tabela n.º 26 – Regressão linear múltipla dos indicadores da população como preditores do insucesso	144
Tabela n.º 27 – Características dos <i>clusters</i> identificados segundo o modelo aplicado	147
Tabela n.º 28 – Associação da variável número de factores de risco no insucesso terapêutico.....	150

SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS

aHR – *Hazard Ratio* ajustado

aOR – *Odds Ratio* ajustado

aRR – Risco Relativo ajustado

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

Cm – Capreomicina

cont. – continuação

Cs – Cicloserina

DDO – doenças de declaração obrigatória

DGS – Direcção-Geral da Saúde

DM – Diabetes mellitus

DOTS – *Directly Observed Treatment, Short-course*

E – Etambutol

Et – Etionamida

H – Isoniazida

HR – *Hazard Ratio*

IMC – Índice de Massa Corporal

INE – Instituto Nacional de Estatística

INSA – Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge

IV – intravenosas

OR – *Odds Ratio*

PAS – Ácido Para-aminosalicílico

PNT – Programa Nacional para a Tuberculose

R – Rifampicina

ROC – *Receiver Operating Characteristic curve*

RR – Risco Relativo

S – Estreptomicina

SIGLAS, ACRÓNIMOS E ABREVIATURAS (cont.)

SICO – Sistema de Informação dos Certificados de Óbito

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

SINAVE – Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SVIG-TB – Sistema de Vigilância da Tuberculose

TAAN – Testes de Amplificação de Ácidos Nucleicos

TB – Tuberculose

TBMR – Tuberculose Multiresistente

TBP – Tuberculose Pulmonar

TB-XDR – Tuberculose Extensivamente Resistente

TOD – Toma Observada Directamente

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

VPN – Valor Preditivo Negativo

VPP – Valor Preditivo Positivo

WHO – World Health Organization

Z – Pirazinamida

INTRODUÇÃO

A Tuberculose (TB) é uma doença que assola a Humanidade há décadas, representando uma elevada carga na morbilidade e mortalidade ao nível mundial. Apesar dos intensos esforços da World Health Organization (WHO) desde 2001, com o lançamento do *The Global Plan to Stop TB 2001–2005*, a TB continua a constituir um grave problema de Saúde Pública, com importantes implicações para os serviços de saúde, na funcionalidade e na sustentação dos afectados e das suas famílias e na economia.

Permanece uma das mais mortais doenças infecciosas. Em países de rendimento médio ou baixo é sustentada pela pobreza, aumento da população e da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) (Sumartojo, 1993 citado por Kulkarni *et al.*, 2013).

Em 2014, ainda, podiam observar-se 9,6 milhões de casos de TB (133/100.000 habitantes) e 1,5 milhões de mortes devido a esta doença, em que 360.000 destes eram VIH-positivos (WHO, 2015).

Globalmente estima-se que cerca de 1/3 de todas as pessoas que vivem com o VIH são co-infectados com TB e, entre estes, uma em cada quatro mortes é devida à TB, onde, como na África subsariana, a infecção atinge mais de 70% da população. As pessoas com VIH mostram seis vezes maior probabilidade de morrer durante o tratamento da TB (Belayneh, Giday e Lemma, 2015).

Quanto aos países de baixa incidência, ainda que na estratégia de controlo se aproximem da fase de eliminação, enfrentam o desafio da re-emergência da doença em sub-grupos populacionais específicos, em particular, entre os imigrantes de países de elevada prevalência, os socialmente desfavorecidos como os sem-abrigo, os desempregados, os dependentes de drogas intravenosas (IV) e outras drogas, os co-infectados com VIH e os idosos (Dye, 2006; Corbett *et al.*, 2003 citados por Baussano *et al.*, 2008).

Em 2002, um grupo de trabalho, que integrou a WHO, a *The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (The Union)* e a *Royal Netherlands Tuberculosis Association*, identificou como um dos pré-requisitos necessários à eliminação da TB, a vigilância e monitorização dos resultados terapêuticos, como fonte de informação fundamental para a avaliação da efectividade do programa de controlo da TB (Broekmans *et al.*, 2002).

Apesar de apresentar um nível de incidência quase aceitável em diferentes países, pode sempre aumentar em qualquer país menos afectado – por importação de casos provenientes de regiões de prevalência mais elevada ou em grupos particulares de risco de adoecer, trazendo consigo o anátema social e uma limitação socioeconómica a cada família atingida.

Portugal Continental, um dos países de mais elevada incidência na União Europeia, ainda que no ano de 2015 tivesse atingido o estatuto de baixa incidência, tem apresentado um perfil de TB associada aos grandes centros urbanos, com destaque para as áreas de Lisboa e Porto e especial concentração nos grupos tradicionais de risco acrescido de adoecer. A crise financeira mundial que atravessamos apresenta ameaças para a saúde, em particular para uma doença com especial ligação ao rendimento económico, sobrelotação, precariedade no acesso aos cuidados de saúde e limitações na organização e motivação dos profissionais de saúde decorrentes da redução de recursos nos últimos anos.

Assim, o controlo de uma doença infecciosa para a qual existe tratamento mas que está fortemente associada a limitações económicas, necessita de se focar na sua contenção, pretendendo o presente estudo contribuir para um dos pilares do controlo da TB, nomeadamente, os factores que influenciam o tratamento.

Até ao momento, existia moderada informação disponível sobre os factores de risco de insucesso terapêutico em doentes com TB pulmonar (TBP) em Portugal Continental. Adicionalmente, o desconhecimento de um modelo preditivo que possibilite determinar o risco na consulta de diagnóstico constituiu um importante impulsionador da presente investigação.

Pretendeu-se assim: (i) identificar os factores de risco de insucesso terapêutico em doentes com TBP relatados na literatura, com sumarização quantitativa dos seus efeitos, através da revisão sistemática e meta-análise dos artigos relevantes; (ii) caracterizar o insucesso terapêutico em casos de TBP em Portugal Continental, de 2000 a 2012, de forma a identificar a sua distribuição e os factores de risco individuais que contribuem para este resultado terapêutico; (iii) desenvolver e validar um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico, com vista a auxiliar os decisores clínicos na gestão destes casos.

A presente tese encontra-se organizada em sete capítulos:

(I) **Enquadramento teórico**, onde se realizou o enquadramento do tema, dividido em duas principais áreas, o estudo da TB enquanto doença, seus principais factores e epidemiologia associada e uma segunda parte descrevendo o controlo na população, num dos seus pilares, o tratamento e os seus principais determinantes;

(II) **Pertinência, finalidade e objectivos**, capítulo que pretendeu mostrar a relevância do estudo, a sua abordagem, bem como a questão de investigação que lhe deu início e traçar os seus objectivos;

(III) **Materiais e métodos**, capítulo onde se descreveu a metodologia usada para alcançar os objectivos traçados, principais fontes de informação, a análise estatística realizada, finalizando com as considerações éticas e legais inerentes ao desenvolvimento da presente investigação;

(IV) **Resultados**, em que foi realizada a apresentação dos principais achados segundo os diferentes métodos realizados;

(V) **Discussão**, capítulo em que se discutiu, interpretou e analisou os resultados, evidenciando as limitações de ordem metodológica e operacional, bem como, a consistência com outros estudos e a contribuição deste estudo para o conhecimento;

(VI) **Conclusões**, que constitui um capítulo de síntese rápida das respostas aos objectivos traçados; e

(VII) **Perspectivas futuras**, capítulo que incluiu propostas fundamentadas para melhores exercícios futuros de investigação ou acção, baseadas na experiência anteriormente relatada.

CAPÍTULO I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

CAPÍTULO I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. Tuberculose – infecção, doença, transmissão

A TB é uma doença infecciosa causada por bactérias pertencentes ao *Mycobacterium tuberculosis complex*, que engloba sete espécies¹, incluindo a *Mycobacterium tuberculosis*, causa predominante da TB humana. Como bactéria aeróbica desenvolve-se com maior facilidade no tecido pulmonar (TB pulmonar), podendo também desenvolver-se em qualquer outra parte do corpo (TB extra-pulmonar) como a pleura, os ossos, os nódulos linfáticos, o aparelho genito-urinário, os rins e o cérebro (Benenson, 1995; Jacob, Mehta e Leonard, 2009; CDC, 2012a; WHO, 2015).

A TB é uma das doenças re-emergentes mais letais (Morens, Folkers e Fauci, 2004), sendo também uma das doenças mais antigas, afectando a Humanidade desde 2000 a.C., pelo menos. As primeiras referências históricas surgem na Grécia em relatos de Hipócrates. Foram detectadas lesões características em múmias do séc. III a.C., no Antigo Egipto. No espaço europeu, nos séculos XVIII e XIX, as suas consequências foram de tal modo graves, que esta doença foi designada de Peste Branca por oposição à Peste Negra, que em meados do século XIV dizimou cerca de um terço da população europeia (Briz *et al.*, 2009; Santos, 2010).

A descoberta da isoniazida e outros fármacos, nos passados anos de 1940 e 1950, conduziu inicialmente a uma cura eficaz, ao esvaziamento dos sanatórios e ao desmantelamento de sistemas públicos de controlo da doença em vários países desenvolvidos. Consequentemente, na década de 1980, era de expansão do VIH/SIDA, a TB ressurgiu e departamentos de saúde que não estavam habilitados tiveram a necessidade de reinventar os programas de controlo. O acentuado ressurgimento da TB foi alimentado pelas deficiências imunitárias das pessoas infectadas com o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), que potenciaram o risco de infecções por *M. tuberculosis* latente progredindo para a doença activa, e sendo potencialmente transmitida aos outros (Morens, Folkers e Fauci, 2004; Shapovalova *et al.*, 2016). Esta associação nefasta foi particularmente devastadora nos povos menos desenvolvidos e preparados da África subsariana, da Índia e do Sudeste Asiático (WHO, 2015).

Globalmente, uma reduzida percentagem (5-15%) do número estimado de pessoas infectadas com o *M. tuberculosis* irá desenvolver TB durante a sua vida,

¹ *M. tuberculosis*, *M. canettii*, *M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. caprae*.

probabilidade que é muito mais elevada em pessoas infectadas com o VIH. Continua, no entanto, a apresentar-se como uma principal causa de morte, a par da infecção por VIH (WHO, 2015).

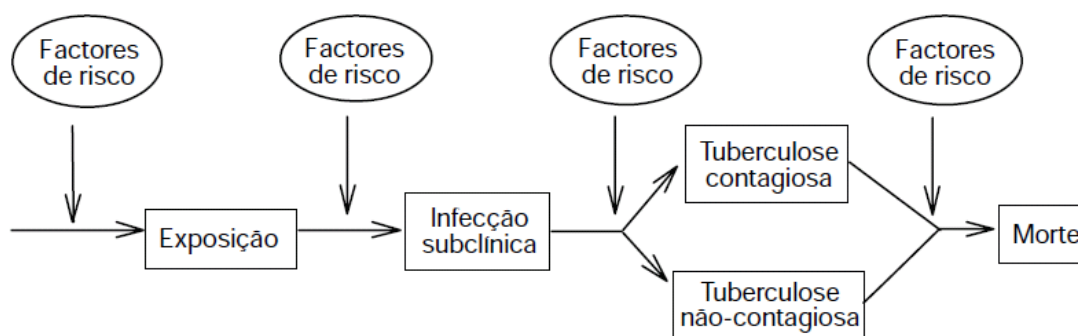
A TB é transmitida de pessoa para pessoa, por via aérea através de gotículas expelidas dos pulmões e vias aéreas superiores de indivíduos com doença respiratória activa. Nem todas as pessoas infectadas com a bactéria manifestam a doença, havendo outras que a partir de um estado de TB latente podem desenvolver a TB activa (CDC, 2012a; WHO, 2015; Shapovalova *et al.*, 2016).

O reservatório é principalmente o ser humano. Mais raramente podem ser equacionados primatas, gado, porcos ou outros mamíferos. O período de incubação prolonga-se desde a infecção até ao aparecimento das primeiras lesões ou reacção significativa à tuberculina (Benenson, 1995). Algumas pessoas desenvolvem a doença muito rapidamente (entre quatro e 12 semanas) após a infecção, sem que o seu sistema imunitário consiga combater a bactéria. Outras pessoas apenas irão desenvolver anos mais tarde, quando, por outra razão, ficam imunocomprometidos. Muitas outras pessoas com infecção por TB nunca desenvolvem a doença (CDC, 2012a).

A TB é considerada uma doença da “pobreza”, uma vez que a sua incidência é exacerbada por factores socio-económicos, tratamento parcial ou inconsistente e pela imigração de países de elevada endemia (Ploubidis *et al.*, 2012).

1.1 Etapas, manifestações clínicas e transmissão

Rieder (2001) propõe um modelo epidemiológico do desenvolvimento e origem da TB (Figura n.º 1) onde se podem identificar quatro etapas distintas: exposição, infecção, doença e morte.



**Figura n.º 1 – Modelo epidemiológico da patogénese da tuberculose.
Reproduzido de Rieder (2001)**

A existência de factores de risco em cada uma das etapas condiciona a sua história natural, nos quais podem ser incluídos os factores de risco de exposição, de risco de desenvolver infecção, de risco de evolução para a doença e de que o indivíduo possa morrer desta. Interferindo nos factores que são modificáveis é possível influenciar positivamente a evolução da doença no caminho da cura (Rieder, 2001). Este modelo não perspectiva a “cura espontânea” decorrente do sucesso do sistema imunitário, aposta dos sanatórios antes da era da antibioterapia.

Na prática, para que uma transmissão seja bem-sucedida, um doente com TB terá de expelir por via aérea as gotículas infecciosas que produza, o que limita a possibilidade de transmissão, quase exclusivamente, a doentes com TB do tracto respiratório e para as pessoas que com ele partilham espaço e tempo, nomeadamente, familiares, amigos, colegas de trabalho e de escola (Rieder, 2001; CDC, 2012a).

A infecção é disseminada de pessoa para pessoa (*Close Personal Contact*) através da tosse, de espirros ou ao falar, por exemplo. O contágio ocorre pela inalação de gotículas (*droplets*) expelidas pelos doentes na fase bacilífera da doença (em que há produção e possibilidade de transmissão dos bacilos). Além dos factores inerentes ao hospedeiro, deve ainda ter-se em conta a virulência da estirpe infecciosa na transmissão da TB (American Thoracic Society e CDC, 2000; Fogel, 2015). Pessoas com TB activa que apresentem baciloscopia positiva em exame directo revelam-se altamente contagiosas. Quanto maior for a proximidade de contacto com um doente com TB pulmonar, maior é, também, a probabilidade de contágio (WHO, 2010a). O período de transmissão dura enquanto o bacilo da TB for eliminado na expectoração (Benenson, 1995).

Este facto reforça a importância do controlo da forma pulmonar, que pela infecciosidade associada constitui a forma mais preocupante em Saúde Pública, havendo, consequentemente, para estes casos uma concentração de medidas de controlo da infecção (WHO, 2010a).

Existem outras formas de contágio, desde que o bacilo consiga penetrar e desenvolver-se nos tecidos (Rieder, 2001; Hornick, 2008); inclusive, doentes cuja baciloscopia seja negativa podem contribuir significativamente para a transmissão da TB (Behr *et al.*, 1999 citado por Narasimhan *et al.*, 2013). Doentes que apresentem cavitações podem transmitir a TB, dado que apresentam tendencialmente baciloscopia positiva e habitualmente tosse frequente e forte (American Thoracic Society, 2005).

Após a ocorrência da transmissão podem perspectivar-se três cenários: (i) eliminação do bacilo na sequência da resposta imunitária do hospedeiro; (ii) infecção primária, normalmente assintomática, mas que em 10% dos doentes pode progredir para doença activa (Jacob, Mehta e Leonard, 2009); (iii) infecção latente em doentes que apresentavam infecção primária e em que o sistema imunitário não conseguiu erradicar os bacilos viáveis (American Thoracic Society, 2005).

De facto, menos de metade dos indivíduos em contacto próximo com doentes com TB activa são infectados, dependendo de determinantes diversos, nomeadamente, a virulência do microrganismo e/ou a imunidade natural do hospedeiro, em que nem sempre a infecção primária resulta em doença (American Thoracic Society, 2005).

Se a infecção primária não for completamente neutralizada, esta pode permanecer inactiva (TB latente). Cerca de 10% das pessoas com TB latente progredirá para doença (TB activa), metade no primeiro ano após contacto inicial, e os restantes durante a sua vida, maioritariamente, por reactivação do bacilo da TB latente adquirido durante a infecção primária e menos frequentemente por re-infecção (American Thoracic Society, 2005; Narasimhan *et al.*, 2013; Shapovalova *et al.*, 2016).

Globalmente, cerca de 10% a 15% das pessoas infectadas irão desenvolver a doença activa durante a sua vida, sendo o risco de progressão muito mais elevado (10% por ano) em pessoas VIH-positivas ou com outro tipo de imunossupressão (Corbett *et al.*, 2003 citado por Narasimhan *et al.*, 2013). A TB latente poderá persistir durante toda a vida (Benenson, 1995).

A reactivação da TB latente resulta frequentemente em lesões cavitárias nos pulmões (American Thoracic Society e CDC, 2000) ou formas agudas² de TB (Jacob, Mehta e Leonard, 2009).

1.2 Factores de risco de infecção e de doença

O risco de infecção com o bacilo da TB parece estar intimamente ligado ao grau de exposição (proximidade e duração do contacto), e não só a factores inerentes ao hospedeiro ou à agressividade do agente (Narasimhan *et al.*, 2013). A probabilidade de se ser infectado depende do número de gotículas infecciosas por unidade de volume de ar (densidade de partículas infecciosas) e do tempo de exposição de um indivíduo susceptível a esse ambiente (Rieder, 2001; Hornick, 2008). A maioria dos novos doentes manter-se-á assintomática ou terá sintomas moderados e uma minoria progredirá para TB activa (Jacob, Mehta e Leonard, 2009).

A aplicação de determinadas medidas contribui significativamente para a redução do contágio das pessoas expostas. Por exemplo, a ventilação dos locais com grande número de indivíduos dilui acentuadamente a concentração de partículas infecciosas; o uso de máscaras com respiradores de filtração de partículas protege os profissionais de saúde em ambiente hospitalar; também, tapar boca e nariz durante a tosse dos casos contagiosos como forma de evitar o contágio quando eles expelirem gotículas, e ainda a implementação de uma medida fundamental que é o tratamento dos casos (Rieder, 2001).

Atentando aos factores sociais e ambientais que influenciam a infecção ou risco de TB pode salientar-se a sobrelotação, a fraca ventilação, os fumadores, bem como, o risco ocupacional (Narasimhan *et al.*, 2013). Também a dependência alcoólica contribui tanto para a infecção como para o desenvolvimento de TB activa. Lönnroth e colegas (2008), numa revisão sistemática com meta-análise, analisaram 21 estudos tendo estimado a associação entre a dependência alcoólica e risco de TB [Risco Relativo RR=2,94; Intervalo de Confiança a 95% (IC95%): 1,89-4,59].

O período de maior risco para desenvolvimento da TB activa são os primeiros 12 meses após a infecção (Benenson, 1995; Swaminathan e Rekha, 2010). É superior para crianças com menos de três anos de idade, inferior no período seguinte da infância e superior em adolescentes, jovens adultos e nos mais idosos e imunodeprimidos (Benenson, 1995).

² Duração dos sinais/sintomas inferiores a 30 dias.

Uma análise à sua re-emergência identificou as seguintes principais causas: (i) o aumento da pobreza, não só nos países mais pobres, mas também nos países industrializados em grupos populacionais socioeconomicamente marginalizados; (ii) o crescimento demográfico, em que uma elevada proporção de crianças, nas últimas décadas, nasceram em países onde a TB é mais frequente, tendo neste momento atingido as classes etárias em que a TB é mais constante; (iii) a epidemia do VIH/SIDA, que contribuiu para um aumento no número de casos de TB em regiões do mundo onde o VIH se apresenta endémico (Dye e Williams, 2010 citados por Narasimhan *et al.*, 2013); (iv) a negligência por parte das autoridades de saúde na priorização do controlo da TB ou na atribuição dos recursos necessários para a sua efectiva implementação e (v) a ausência de um *Programa Nacional de TB*, ou existência de programas obsoletos favorecendo o tratamento caótico e o surgimento de casos de TB multi-resistente (Ait-Khaled e Enarson, 2005).

É reconhecido, há mais de um século, que a TB é uma doença associada à pobreza, à sobrelotação e a higiene inadequada. O aumento de populações que vivem na pobreza torna mais difícil o controlo da TB (Morens, Folkers e Fauci, 2004; Fogel, 2015). De facto, nos países de médios e elevados rendimentos começou a verificar-se um decréscimo na incidência da TB, ainda antes da intervenção médica (recurso à antibioterapia), decorrente da melhoria nas condições de vida (Noah, 2006). Nos anos de 1990, um pequeno mas significativo ressurgimento é atribuído aos factores sócio-económicos, tendo apresentado o Reino Unido, a título de exemplo, um aumento em 35% nos 10% mais pobres da população (Bhatti *et al.*, 1995 citado por Noah, 2006).

Couceiro, Santana e Nunes (2011) também destacam o papel fundamental dos determinantes contextuais na etiologia e história natural da doença, como a população activa com idade entre 16 e os 64 anos, pessoas com baixo nível de escolaridade, o desemprego, o estado de sem-abrigo e a habitação sobrelotada. Por exemplo, idosos em lares apresentam duas vezes o risco acrescido de desenvolver TB activa quando comparados com idosos que vivem em habitação própria (American Thoracic Society, 2005).

Narasimhan e colegas (2013) também associam a um risco elevado de desenvolver TB activa os factores individuais (sexo masculino, idade muito jovem, fraca constituição física), comportamentais (abuso de substâncias, hábitos tabágicos, alcoolismo), relacionados com o agente etiológico e com o hospedeiro, como o estado de nutrição e patologias associadas como a Diabetes (Narasimhan *et al.*, 2013; Fogel, 2015).

A imigração de países com elevada prevalência de TB, como factor de risco, apresenta na União Europeia um peso de 23,6%, havendo vários países com mais de 70% de casos importados (WHO, 2010a).

Os reclusos são um grupo de especial interesse dado o potencial de desenvolverem TB multi-resistente³, pela acumulação de factores de risco em instituições correcionais como a sobrelotação, a exposição a outros reclusos com TB activa, as elevadas taxas de alcoolismo e abuso de drogas. Constituem ainda reservatórios para as comunidades depois de libertados, para os guardas e profissionais de saúde que com eles lidam directamente, assim como para os seus visitantes (American Thoracic Society, 2005).

Os retratamentos são igualmente situações de risco acrescido, em particular para estirpes multi-resistentes, devido a tratamento inadequado, interrupção e abandono do tratamento e re-infecção (WHO, 2010a).

Algumas patologias associadas contribuem para a redução do intervalo até ao desenvolvimento de TB activa, como as doenças hematológicas, insuficiência renal e neoplasias (American Thoracic Society e CDC, 2000) em que a resposta imunitária é desadequada (Benenson, 1995; Narasimhan *et al.*, 2013; Fogel, 2015).

Igualmente outros factores potenciam o desenvolvimento de TB activa a partir da TB latente, como a silicose (que interfere com a actividade dos macrófagos no pulmão) provocando a silicotuberculose e a Diabetes mellitus (Hornick, 2008; CDC, 2012a; Shapovalova *et al.*, 2016). Também Jeon e Murray (2008) evidenciaram a associação entre a Diabetes mellitus (DM) e a TB activa (RR=3,11; IC95%: 2,27-4,26, estimado por meta-análise de três estudos de coortes).

Encontram-se igualmente em risco acrescido os doentes que realizam medicação dos grupos terapêuticos dos antineoplásicos e dos imunomoduladores e indivíduos com outras doenças que causam imunossupressão (CDC, 2012a; Shapovalova *et al.*, 2016), tendo um especial enfoque a infecção pelo VIH (Narasimhan *et al.*, 2013).

1.3 Importância da co-infecção Tuberculose/VIH

A relação da epidemia do VIH com a TB é muito relevante. Globalmente, os doentes infectados com o VIH têm 26 vezes mais probabilidade de desenvolver TB do que os não infectados (WHO, 2015). O início dos anos 1980 representou um ponto de viragem no controlo da TB, no qual a epidemia do VIH conduziu a um aumento

³ Forma de TB em que o bacilo é resistente à isoniazida e rifampicina.

significativo dos casos e das taxas de mortalidade por TB em vários países, em especial os países da África Ocidental e do Sul (WHO, 2015).

Em doentes co-infectados pelo VIH, a TB é, então, frequentemente a primeira infecção oportunista e constitui umas das principais causas de morte neste grupo (WHO citado por Shaweno e Worku, 2012; Fogel, 2015).

Em 2014, globalmente, 1,2 milhões (12%) eram VIH-positivos no total de casos de TB. Apesar de ser um problema global, a co-infecção TB/VIH apresenta especial relevância no continente Africano (74%), existindo ainda outros pontos focais como os países do sul Asiático (e.g., Índia, Tailândia, Indonésia e República da União de Myanmar) e da Europa de Leste (e.g., Federação Russa e Ucrânia), onde a dependência de drogas intravenosas (IV) em muito contribui para esta co-epidemia (WHO, 2015; Harries *et al.*, 2012).

O número de pessoas a morrer por TB associada ao VIH teve um pico em 2004 (570.000) ano a partir do qual tem vindo a decrescer apresentando uma redução de 32% até 2014 (390.000); representa, ainda assim, uma carga global muito elevada de mortes evitáveis e de morbilidade associada (WHO, 2015).

Portugal teve em 2009 a prevalência mais elevada de casos de co-infecção TB/VIH, de entre os Países da União Europeia, com 391 casos notificados (Figura n.º 2).

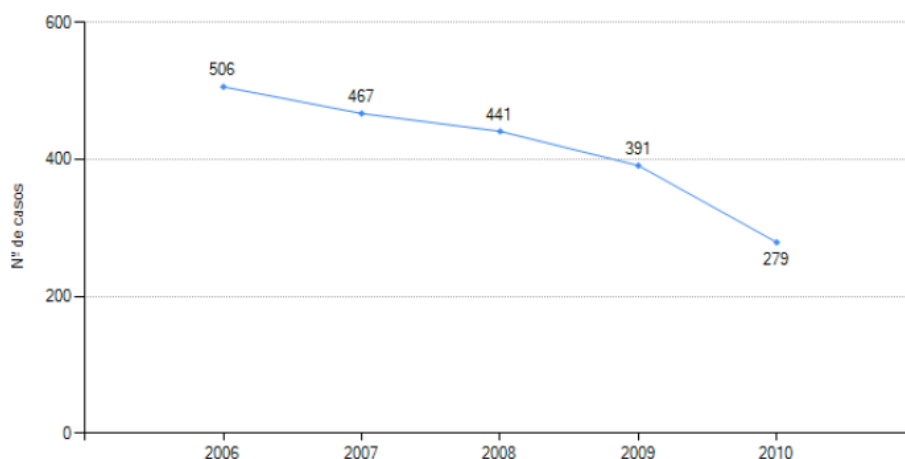


Figura n.º 2 – Número de casos notificados com co-infecção pelo VIH: 2006-2010

Fonte: Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde, 2011a

Neste sentido, verificou-se que uma melhor coordenação entre os programas de controlo das duas doenças seria benéfico para os resultados, com a implementação

de rastreios de TB e de programas de profilaxia com isoniazida nas populações seropositivas (Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde, 2011a).

No contexto prisional, a co-infecção TB/VIH apresenta, igualmente, especial relevância. Nyasulu e colegas (2015) identificarem a co-infecção TB/VIH (OR=4,2; IC95%: 2,64-7,00) como um factor associado à TB entre os reclusos. Os sistemas prisionais representam, igualmente, focos privilegiados de disseminação da TB entre os reclusos, comportando-se ainda como uma reserva e fonte de infecção para a população em geral. Foram identificados como principais constrangimentos ao controlo da TB no sistema prisional: o risco infeccioso dos presos, a falta de condições estruturais, o estilo de vida da prisão, o impacto da estratificação hierárquica não oficial dos presos, a descontinuação e desarticulação terapêutica entre as instituições de cuidados médicos (Ferreira, Ferreira e Cravo-Roxo, 2015).

1.4 Distribuição à escala mundial e em Portugal

De forma global, é possível afirmar que a sexta meta dos *United Nations Millennium Development Goals 2015* de parar e começar a reverter a incidência da TB foi atingida. Ainda assim, em 2014, foram estimados 9,6 milhões de casos novos, dos quais 5,4 milhões pertenciam ao sexo masculino, 3,2 milhões ao sexo feminino e 1,0 milhão eram crianças. Observou-se 1,5 milhões de mortes por TB, dos quais 1,1 milhões eram VIH-negativos, 0,4 milhões VIH-positivos, 890.000 homens adultos, 480.000 mulheres adultas e 140.000 crianças (WHO, 2015).

Apesar dos grandes avanços (a mortalidade decresceu 47% desde 1990 e o diagnóstico e tratamento salvaram 43 milhões de vidas entre 2000 e 2014) e de quase todos os casos poderem ser curados, a TB, a par do VIH, constitui uma causa muito importante de morte ao nível mundial. As taxas de incidência tiveram um pico em 2004, decrescendo a um ritmo de menos de 1% em cada ano desde essa data (WHO, 2015).

Os casos afectam todos os países (Figura n.º 3), mas muito mais de metade (cerca de 85%) dos casos ocorreu no sudeste Asiático (35%), em África (30%) e no Extremo Oriente (20%) sendo os restantes 15% das demais regiões (Getahun *et al.*, 2010; Lawn e Zumla, 2011; WHO, 2015).

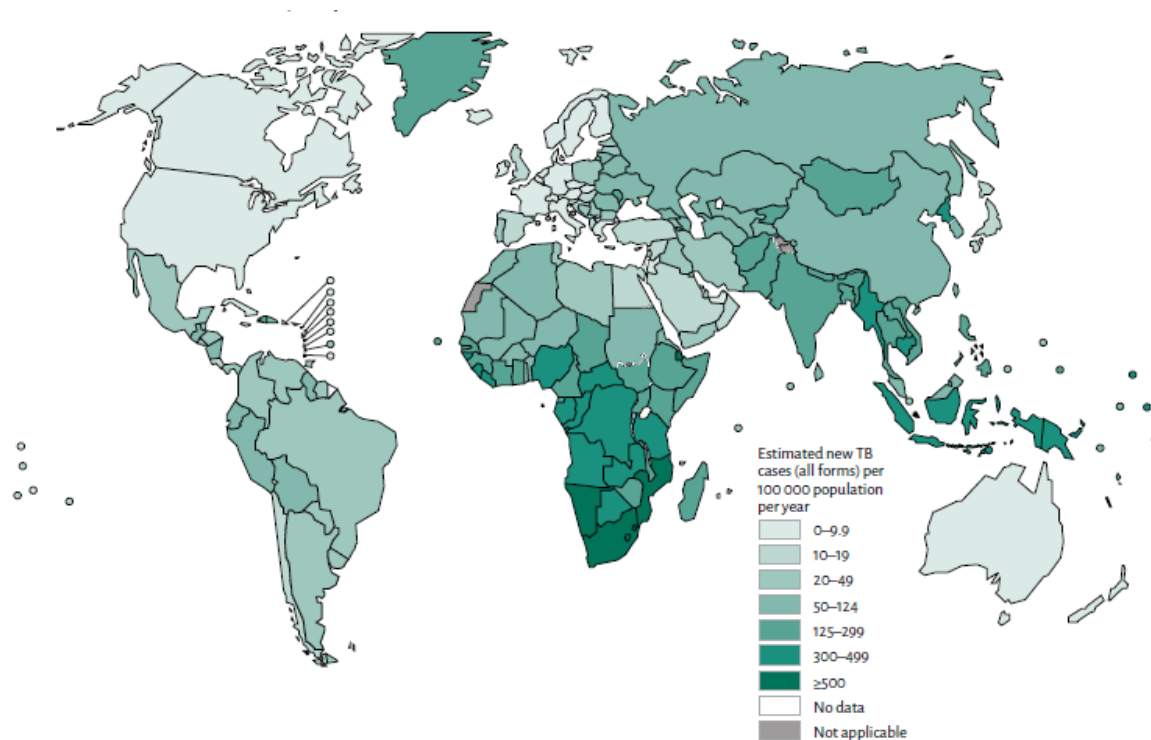


Figura n.º 3 – Taxas de incidência estimadas de Tuberculose, dados 2014
Fonte: WHO, 2015

De acordo com a WHO, em alguns países a incidência chega a atingir os 1000 casos por 100 mil habitantes. Estima-se que ao nível global 11% a 13% dos casos de TB estejam infectados pelo VIH. A co-infecção TB/VIH tem a sua expressão máxima na região Africana, onde se encontram mais de 74% de todos os casos do mundo (WHO, 2015).

Em termos de incidência estimada da TB, a Europa mantém-se dividida. A Europa Ocidental apresenta taxas abaixo dos 25 por 100 mil habitantes (Figura n.º 4) e na Europa Central e Oriental a incidência varia entre 25 e 299 por 100 mil habitantes (WHO, 2015).

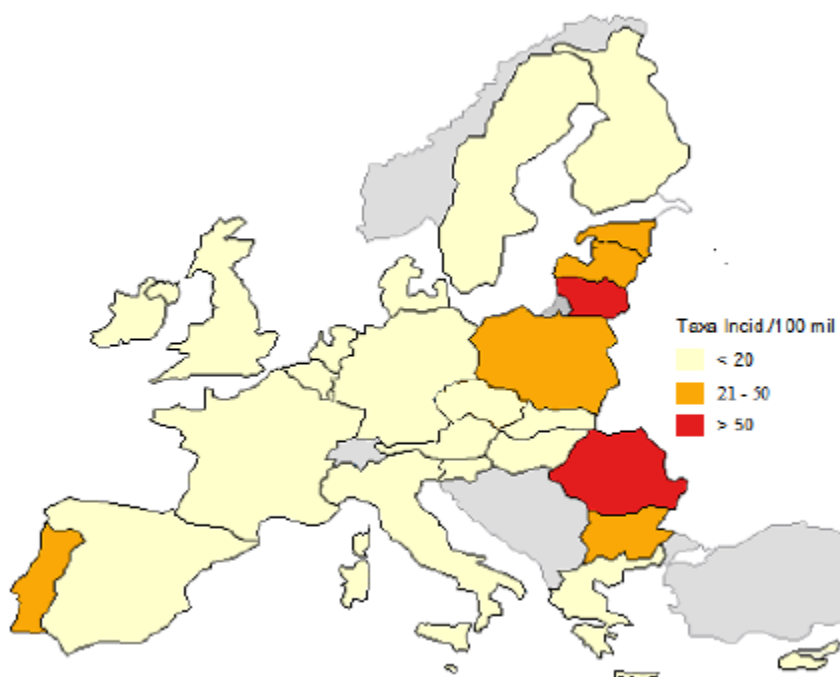


Figura n.º 4 – Incidência de casos de tuberculose notificados por 100 mil habitantes

Fonte: Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a

Em Portugal, os dados provisórios a 15 de março de 2016 referem a notificação de 2089 casos (taxa de notificação de 20,2/100.000 habitantes), dos quais 1925 foram casos novos (taxa de incidência de 18,6/100.000 habitantes), o que parece revelar uma evolução favorável, com a consolidação do perfil epidemiológico dos anos mais recentes (Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde, 2016).

Em 2014, dados definitivos, foram notificados 2264 casos de TB dos quais, 2080 eram casos novos, representando uma taxa de notificação de 21,8/100.000 habitantes e uma taxa de incidência de 20,0/100.000 habitantes. Foi observada assim, uma redução de cerca de 5% da taxa de notificação e de incidência entre 2013 e 2014 (Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde, 2015).

Quanto aos dados de 2014, o sistema de vigilância nacional observou que (Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde, 2015):

- Porto, Lisboa, Setúbal e Algarve apresentaram incidência intermédia de TB (>20 casos/100.000 habitantes e <50 casos/100.000 habitantes), não havendo nenhum distrito com incidência elevada⁴;

⁴ Incidência de TB notificada ou estimada: “baixa” <20 casos/100.000; “intermédia/moderada”: 21 casos/100.000 habitantes e <50 casos/100.000 habitantes; “elevada” ≥50 casos/100.000 habitantes (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

- a maioria dos casos (63,4%) eram do sexo masculino, a média da idade dos doentes era de 48,5 anos, 15,9% dos casos de TB ocorreram em pessoas nascidas fora do país, e na sua grande maioria (79,2%), foram diagnosticadas com TB após a permanência em Portugal por um período superior a 2 anos;

- o estado de infecção pelo VIH foi conhecido em 74,3% dos doentes; e destes 13,3% eram positivos;

- do total de casos, 2,5% de casos ocorreram em população reclusa, continuando-se a observar um decréscimo marcado da incidência de TB neste grupo (434/100.000 em 2013 e 531/100.000 em 2012);

- observou-se uma taxa de sucesso terapêutico de 82,5%;

- tendo a forma pulmonar (71,3%) sido a principal localização da TB.

A análise do peso dos factores de risco associados à TB na última década pode indiciar um elevado potencial de transmissão na comunidade nacional, dado que mais de 65% dos casos novos não têm nenhum factor de risco conhecido (Portugal. Ministério da Saúde. Direcção-Geral da Saúde, 2011a).

2. Controlo na população – papel do tratamento da tuberculose pulmonar

O controlo da TB, com a detecção precoce dos casos e o seu tratamento, tem de assentar num rápido e correto diagnóstico e num tratamento precoce e efectivo, tratando o indivíduo e diminuindo possíveis focos de infecção na população, e prevenindo o desenvolvimento de espécies multirresistentes (Frieden, 2004).

A adopção da estratégia DOTS (do inglês *Directly Observed Treatment, Short-course*) da WHO revelou-se crucial no controlo da TB. Assenta em cinco componentes-chave: (i) comprometimento político, com financiamento aumentado e sustentado; (ii) detecção de casos com bacteriologia de qualidade garantida; (iii) terapêutica padronizada de curta duração (6 a 8 meses), pelo menos para todos os casos confirmados por microscopia, incluindo a Toma Observada Directamente (TOD) do tratamento; (iv) assegurar o fornecimento ininterrupto de medicamentos de qualidade; (v) sistema de registo e notificação dos casos que permita uma avaliação dos resultados de todos os doentes e do programa em si (WHO, 1999; Smith, 2004a).

A ampla aceitação da estratégia DOTS apresentou um progresso tremendo no controlo da TB, verificando-se um aumento significativo do número de países a

adoptá-la, tendo passado de 10 países em 1990 para 148 em 2000 (Frieden e Driver, 2003).

O quinto componente-chave da DOTS destaca a necessidade de um programa de vigilância nacional, com o objectivo de monitorizar a desejada redução da carga de morbilidade e mortalidade por TB. Em termos populacionais é fundamental conhecer a epidemiologia básica da doença, nomeadamente, a sua incidência, tendências, grupos e factores de risco e resistência aos antibióticos. Em sistemas de vigilância mais sofisticados existem benefícios adicionais na avaliação dos programas de prevenção e de tratamento, actuando assim nos pilares de controlo da doença (Noah, 2006).

Assim, uma vez que a história natural da doença é bem conhecida e existem recursos de detecção e de tratamento eficazes, a organização destes em programa é possível. Falta implementá-lo com realismo e auto-suficiência em cada país, o que é especialmente vantajoso nas regiões menos desenvolvidas, quando o seu sistema de saúde de base tem fragilidades importantes.

2.1 Pilares no controlo da doença

Como referido, em meados do século XX, com o aparecimento dos antibióticos, a sua introdução no mercado e a melhoria das condições sociais da época, verificou-se um período de sucesso no controlo da TB. No entanto, em meados da década de 1980, a dimensão global da doença apresentou contornos mais ameaçadores e novos desafios na sua associação com a infecção VIH/SIDA e a emergência da multirresistência. Esta situação levou a WHO, em 1993, a declarar a TB uma emergência global.

O ressurgimento agressivo da TB pode ter sido devido, entre outras razões, à coincidência de diversas circunstâncias desfavoráveis, como: a indefinição de políticas de saúde nacionais com a consequente deterioração de sistemas de controlo em muitas partes do mundo, a ocorrência da TB multirresistente e a associação à epidemia do VIH/SIDA (Noah, 2006).

A estratégia Stop TB para 2015 pretendia incrementar o controlo da TB nas suas diferentes vertentes: o desenvolvimento de uma nova vacina (perspectivando-se quatro novas vacinas em fase III de ensaios clínicos para avaliação de segurança e eficácia); novos testes para diagnóstico da TB activa, da TB latente, bem como testes preditivos do risco de desenvolver a doença quando infectado e de resistência aos antibióticos; novos antibióticos; e um especial enfoque e investimento nos

determinantes sociais da doença, da sua prevenção, na detecção precoce e no controlo da infecção (WHO, 2010b).

Em 2015, globalmente, observou-se uma intensa investigação e desenvolvimento, que se espera venha contribuir para a redução da incidência da TB e da sua mortalidade para atingir a meta global em 2035. Dos progressos realizados podem destacar-se: (i) os avanços nos testes rápidos de detecção da TB e/ou resistência aos antibióticos; (ii) o desenvolvimento de uma plataforma de diagnóstico baseada em tecnologia molecular; (iii) a recomendação de dois novos fármacos para o tratamento da TB multiresistente (bedaquilina e delamanida) e oito novos medicamentos antituberculosos em avançadas fases de ensaios clínicos; (iv) 15 vacinas em fase de ensaios clínicos; (v) resultados de estudos observacionais na pesquisa da eficácia de tratamentos mais curtos: eles demonstraram que um regime de 12 meses de tratamento foi eficaz e bem tolerado por doentes que não foram expostos a medicamentos de segunda linha (WHO, 2015).

De facto, observaram-se progressos globais no controlo da TB e das suas consequências. No entanto, poder-se-iam observar ainda melhores resultados se os programas nacionais se focassem em proporcionar um diagnóstico precoce e o início de tratamento adequado de modo a reduzir as fontes de infecção e o risco de transmissão (Bento *et al.*, 2011; WHO, 2011).

2.1.1 O diagnóstico precoce e o valor do sucesso terapêutico

O objectivo primário do diagnóstico é assegurar que a TB activa é detectada o mais cedo possível, reduzindo desta forma o risco de transmissão da doença. Mas apesar dos tremendos esforços realizados desde os anos 90 em providenciar o acesso a serviços pneumológicos de elevada qualidade, são muitas as pessoas não diagnosticadas ou diagnosticadas só muito tempo após o início dos sintomas, o que potencia maus resultados em saúde, provocando no doente e na sua família elevado sofrimento, aumento de custos associados e contribui para a disseminação da doença (WHO, 2011; WHO, 2013a).

Os sintomas e sinais tradicionalmente relacionados com a TB são habitualmente inespecíficos e, por vezes, de difícil valorização, embora sejam fundamentais para a suspeita da doença e posterior diagnóstico. Na maioria dos casos, o diagnóstico de TB assenta numa combinação adequada de diferentes meios e métodos diagnósticos, que implicam tempo até ao resultado definitivo. O diagnóstico é realizado com recurso a meios complementares (*e.g.*, hemograma, bioquímica, meios radiológicos), sendo

que o resultado definitivo requer o isolamento do agente etiológico, efectuado em amostras respiratórias ou extra-respiratórias ou, no caso de amostra respiratória pela detecção por testes de amplificação de ácidos nucleicos (TAAN) e baciloscopia positiva. Em alguns casos não se consegue obter confirmação microbiológica, sendo o diagnóstico e o tratamento estabelecidos com base na suspeição (Bento et al., 2011); aqui, a melhoria clínica vale como prova terapêutica e confirma o diagnóstico, justificando que o plano de tratamento seja conduzido até ao fim.

Reforça-se que a detecção tardia da TB aumenta o risco de uma pessoa transmitir a doença a outros, pelo que, nos últimos anos, a discussão centrou-se na utilização da detecção activa como um possível complemento à metodologia predominante de “detecção passiva”.

Foram testadas diferentes campanhas e metodologias de detecção, tendo a WHO desenvolvido *Guidelines* para o diagnóstico da TB activa. As recomendações da WHO incluem sempre o diagnóstico a determinados grupos de risco, nomeadamente: (i) pessoas próximas de um doente com TB – rastreio de contactos; (ii) doentes VIH positivos; e (iii) trabalhadores expostos a sílica livre. Adicionalmente, tendo em conta a epidemiologia local da doença, os recursos e a capacidade dos serviços de saúde, deve ser realizado o rastreio de outros grupos de risco como: (iv) reclusos e profissionais de instituições prisionais; (v) pessoas em contexto de carga global de TB elevada (prevalência estimada superior a 100/100.000 habitantes) à procura de cuidados médicos, cuidadores de pessoas dos grupos de risco anteriores ou profissionais de saúde; (vi) populações em locais precários de acesso a cuidados de saúde (WHO, 2013a).

Um exemplo da aplicação desta metodologia: Duarte e colegas (2012) avaliaram a efectividade de um novo programa de rastreio de contactos implementado em Vila Nova de Gaia, Portugal. Observaram que os contactos de doentes com TB, avaliados em casa ou no local de trabalho, apresentaram maior adesão aos procedimentos de rastreio, permitindo assim melhorar a identificação de contactos que se encontram em situação de maior risco.

Um outro pilar do controlo da doença, centra-se no tratamento tendo a WHO, em 1991, na 44ª Assembleia Mundial, formulado dois indicadores de avaliação da eficiência dos programas nacionais para a TB (a taxa de detecção de casos infecciosos e a taxa de sucesso terapêutico) e estipuladas as respectivas metas, de forma a verificar uma descida consistente do nível endémico da TB na população. Foram assim estabelecidos a detecção mínima de 70% dos casos prevalentes na

comunidade e o tratamento completado com sucesso em pelo menos 85% dos casos infecciosos (Styblo e Bumgarner, 1991 citados por Dowdy e Chaisson, 2009).

Logicamente, a existência de um sistema de informação com capacidade para monitorização destes indicadores é uma das exigências da estratégia global para o controlo da TB (WHO, 1999).

Quanto ao sucesso terapêutico, enquanto indicador de eficiência de qualquer programa nacional para a TB, além do benefício individual óbvio, é essencial para prevenir a disseminação. Detectar e tratar com sucesso uma elevada proporção de casos de TB anteriormente detectados apresenta um impacto imediato na prevalência e na mortalidade por TB, mas também na sua incidência (por contenção do contágio), apesar de aqui não se revelar como algo tão imediato (WHO, 2006).

Neste sentido, será ilógico e contra-producente se apenas for realizado um elevado esforço de detecção, se não for seguido pelo correspondente esforço de cura, pelas razões que justificam cada um dos dois pilares da estratégia de controlo da doença mencionados, bem como a sua complementaridade.

A taxa de sucesso terapêutico, que consiste na proporção de casos de TB detectados que são curados, corresponde ao número de novos casos (ou novos e retratamentos, para alguns países) notificados num programa nacional para a TB, num determinado ano, que foram curados ou completaram um curso de tratamento DOTS (com ou sem confirmação bacteriológica). É expressa como uma percentagem de todos os novos casos de TB (WHO, 2006; WHO citado por THE WORLD BANK, 2016) e/ou de retratamentos.

O cálculo da taxa de sucesso terapêutico é baseado no resultado de tratamento de cada doente, em numerador. No final do tratamento, cada doente é definido segundo um dos seguintes seis mutuamente exclusivos resultados terapêuticos definidos pela WHO (2013b): *cured*; *completed treatment*; *died*; *failed*; *lost to follow-up*; e *not evaluated*. Estas categorias foram actualizadas em Março de 2013, tendo sido já incluídas nos relatórios anuais da WHO 2014 e 2015. Apresentam uma correspondência no contexto nacional definida pela Direcção-Geral da Saúde (DGS; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2000) que pode ser observada no Quadro n.º 1.

Quadro n.º 1 – Categorias de resultado terapêutico segundo a WHO e adaptação pela DGS

WHO, 2013b		DGS, 2000	
Outcome	Definition*	Resultado	Definição*
Cured	<i>A pulmonary TB patient with bacteriologically-confirmed TB at the beginning of treatment who was smear- or culture negative in the last month of treatment and on at least one previous occasion.</i>		
Completed treatment	<i>A TB patient who completed treatment without evidence of failure but with no record to show that sputum smear or culture results in the last month of treatment and on at least one previous occasion were negative, either because tests were not done or because results are unavailable.</i>	Tratamento Completado	Doente tratado anteriormente e declarado curado.
Lost to follow-up	<i>A TB patient who did not start treatment or whose treatment was interrupted for two consecutive months or more.</i>	Interrupção ou abandono	Doente que, em qualquer altura depois de registado, interrompeu o tratamento por 2 meses ou mais e regressa com critérios de doença.
Failed	<i>A TB patient whose sputum smear or culture is positive at month five or later during treatment.</i>	Insucesso terapêutico	Doente que anteriormente tinha microscopia ou cultura positiva e que permanece, ou se torna positivo, 5 meses ou mais após o começo do tratamento.
		Crónico	Doente que, após um retratamento completo, permanece com exames bacteriológicos positivos.
		Desconhecido	Doente com tratamento anterior, cujo resultado é desconhecido.
Died	<i>A TB patient who died from any cause during treatment.</i>	Morte	Doente com TB que faleceu antes ou depois do início do tratamento independentemente da causa da morte.
		Morte por Toxicidade	Morte por toxicidade aos antituberculosos.
Not evaluated	<i>A TB patient for whom no treatment outcome is assigned. This includes cases 'transferred out' to another treatment unit as well as cases for whom the treatment outcome is unknown to the reporting unit.</i>	Transferência ou emigração	
		Diagnóstico não sustentado	Doente já registado como tuberculoso e que teve evolução que levou à decisão médica de suspensão do tratamento por discordância com o diagnóstico inicial. Só é possível em casos com cultura negativa, desconhecida ou não efectuada.

*Transcrição directa das referências bibliográficas referidas

Globalmente, em 2013, a taxa de sucesso terapêutico para novos casos foi de 86%, verificando-se que a maioria dos países de elevada carga atingiu a meta dos 85%, havendo ainda necessidade de melhoria em três das regiões WHO, nomeadamente, nas regiões Africana (79%), Europeia (76%) e Americana (75%), em países como o Brasil, Rússia, África do Sul, Tailândia, Uganda e Zimbábue. Nestas regiões os resultados poderiam melhorar consideravelmente se o número de doentes na categoria *not evaluated* fosse reduzida (Região Americana) e ainda redução nas categorias de *treatment failure*, *death* e *lost to follow-up* (Região Europeia). Poderiam, adicionalmente, contribuir para esta melhoria se houvesse redução da proporção de novos casos e retratamentos em que ocorre resistência aos fármacos.

Verificaram-se também piores resultados terapêuticos em doentes co-infectados TB/VIH, quando comparados com os não co-infectados (WHO, 2015).

Existem, no entanto, limitações que importa salientar nestes indicadores. Nos países em desenvolvimento, as instituições responsáveis pela notificação de casos reportam uma fracção menor do número de casos na população. Outra importante limitação é a de que, mesmo onde o tratamento é de elevada qualidade, a taxa de sucesso terapêutico só será excelente quando a rotina dos sistemas de informação associados funcionar correctamente, dado que é afectada se os resultados terapêuticos não forem devidamente reportados para todos os doentes, incluindo os que são transferidos de um centro para outro. Por outro lado, em locais com reduzidas taxas de sucesso terapêutico, determinar o resultado terapêutico mais comum poderá contribuir para identificar a causa desse menor desempenho, dado serem vários os factores que afectam a probabilidade de sucesso terapêutico - por exemplo, a gravidade da doença, a co-infecção TB/VIH, a resistência aos fármacos, a má-nutrição, o menor suporte das instituições que asseguram que os doentes completam o tratamento (WHO, 2012).

Também a adesão ao tratamento é um factor-chave no sucesso terapêutico. Em muitos países uma proporção significativa de doentes pára o tratamento por diferentes razões. A interrupção prematura do tratamento representa não só um problema para o próprio doente, mas também para as suas famílias, prestadores de cuidados, para os responsáveis dos programas nacionais e globalmente para a Saúde Pública. Uma abordagem centrada no doente, que pode incluir o acesso facilitado ao tratamento, a escolha da hora e local para a TOD são alguns exemplos para aumentar a adesão (WHO, 2003).

Neste sentido é necessário a implementação de um programa nacional de controlo da TB que apresente elementos-chave como: a vigilância para detecção precoce, o rastreio de contactos, o tratamento efectivo e a garantia de adesão ao tratamento (Noah, 2006).

2.1.2 O Programa Nacional para a Tuberculose

Em Portugal, a taxa de incidência notificada de TB apresentou uma descida rápida entre 1957 e 1975, na sequência do início da intervenção programada contra esta doença (Briz *et al.*, 2009).

Em 1995, foi reforçado o controlo da TB com a criação do Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose - PNT (pelo Despacho n.º 218 do Director-Geral da Saúde a 20 de Setembro), com a missão de regular, orientar e coordenar as actividades de promoção da saúde e prevenção da doença, bem como a de definir as condições técnicas para uma adequada prestação de cuidados e planeamento da política nacional de saúde, sendo tendencialmente centrado nos Cuidados de Saúde Primários, tendo como pilares os Centros de Diagnóstico Pneumológico (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011b).

O PNT foi criado com o objectivo de ser um programa nacional, integrado, permanente e gratuito, com cinco áreas de actuação: (i) a *Epidemiologia e estatística*, pela natureza de notificação obrigatória da TB, permitido um conhecimento relativamente completo da situação epidemiológica; (ii) a *Prevenção*, que assenta em três pilares fundamentais, a detecção precoce e o tratamento eficaz dos casos e a vigilância dos contactos; (iii) o *Diagnóstico*, que deve implementar acções que o permitam realizar o mais precoce possível; (iv) o *Tratamento*, que visa o desaparecimento das fontes de infecção e a cura da doença, assegurado pelos serviços de saúde de forma gratuita, dependendo o seu sucesso do cumprimento integral do plano terapêutico, nomeadamente, na fase inicial, que deve ser, preferencialmente, controlada; (v) a *Avaliação*, que visa o balanço dos indicadores de morbilidade, mortalidade e de execução do Programa (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 1995).

Em 2000, e apesar da adesão formal à estratégia DOTS em 1994, não se tinha ainda verificado um impacte significativo principalmente nos distritos de maior prevalência, onde se constatava um défice de curas e elevado nível de resistência aos antituberculosos (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2000). Verificou-se então a necessidade de reforçar a monitorização dos indicadores de progresso do programa,

através da existência de um sistema de informação intrínseco, informatizado, como expresso num dos cinco elementos da estratégia DOTS. Com a publicação pela DGS da Circular Normativa 8/DT de 29/05/2000, iniciou-se a normalização de critérios a aplicar ao nível nacional no que se refere à classificação de casos de TB para efeitos de notificação, registo e monitorização de resultados. O programa da TB passou a ser gerido nacionalmente com base na integração da informação do sistema de doenças de declaração obrigatória (DDO), do sistema de informação intrínseco de vigilância da TB (SVIG-TB) e do sistema de vigilância da TB multirresistente. O SVIG-TB integrou as recomendações do Euro-TB e, posteriormente, do *European Centre for Disease Prevention and Control* para as definições de caso e para a informação mínima requerida por aquela agência europeia (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2000; Duarte *et al.*, 2010).

Em 2012, e por despacho do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde foi aprovado o Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Infecção VIH/SIDA como um programa prioritário a desenvolver pela Direcção-Geral da Saúde, passando o Director deste programa a coordenar também o PNT, procurando assim promover o seu funcionamento conjunto.

2.2 Medicação e estratégias de tratamento

Como já salientado, o tratamento eficaz da TB é o segundo passo-chave de qualquer programa nacional de luta contra a doença, após a detecção dos casos. O objectivo do tratamento é curar o doente, depois de torná-lo rapidamente não contagioso, e assim, cortar a cadeia de transmissão da doença, prevenindo o aparecimento de futuros casos, ao mesmo tempo que se evita a emergência de resistências (Toman, 2004; Noah, 2006; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

Antes da descoberta dos fármacos antituberculosos, na década de 1950, o tratamento da TB consistia em reforçar a resistência do doente à doença, através da alteração do local de residência e dos factores gerais do hospedeiro com descanso prolongado, ar puro e uma alimentação saudável. Quando indicado, realizavam-se pneumotórax artificial e toracoplastia (Toman, 2004).

Com o aparecimento de antibióticos específicos, o tratamento originou um grande avanço no controlo, sabendo-se que se deve instituir um seguro e custo-efectivo regime terapêutico no período de tempo mais curto possível (Benenson, 1995; Hornick, 2008).

O tratamento da TB tem como principais objectivos: a (i) cura do doente com TB; (ii) prevenir a morte por TB activa ou suas complicações; (iii) prevenir recidivas de TB; (iv) prevenir a sua transmissão, protegendo a comunidade da proliferação da infecção; e (v) prevenir o desenvolvimento de resistência adquirida aos medicamentos. Nos doentes contagiosos é vital atingir todos estes objectivos, acautelando a prevenção da selecção e da disseminação de bacilos resistentes (Harries, 2004; WHO, 2010a).

O tratamento desta doença é um processo complexo, não se podendo apoiar apenas no arsenal terapêutico disponível. Deve ser um processo centrado no doente, que partilha a responsabilidade do seu tratamento com a equipa de saúde que o acompanha. Em termos organizacionais, tem que existir cooperação entre os serviços e os profissionais de saúde e o doente, uma vez que há que garantir a adesão motivada deste ao esquema terapêutico mais indicado (WHO, 2010a).

A terapêutica ideal combina as acções antibacteriana e a de prevenção de resistências, devendo ser realizada durante um período de tempo suficientemente longo para evitar insucesso no tratamento e recaídas; mas não demasiado longo, para diminuir os riscos de *abandono* e de que emergjam estirpes resistentes. Entre as cinco componentes-chave da estratégia DOTS, encontra-se o regime terapêutico *standard* (inclui isoniazida e rifampicina) durando seis (mínimo) a oito meses, para todos os casos com baciloscopia positiva confirmada; e com TOD nos dois meses iniciais, dado esta ser uma componente intimamente ligada ao sucesso terapêutico. A reacção do doente influencia a duração do tratamento, sendo os regimes de tratamento mais prolongados destinados a doentes com alto risco de insucesso terapêutico (Noah, 2006; Duarte *et al.*, 2010; WHO, 2010a).

Os fármacos mais frequentemente utilizados são os designados por antibacilares de primeira linha e incluem a Isoniazida (H), a Rifampicina (R), a Pirazinamida (Z), o Etambutol (E) e a Estreptomicina (S) (Caramona *et al.*, 2012).

Quando administrados de acordo com as recomendações, os medicamentos disponíveis são eficazes na cura de mais de 90% dos casos contagiosos de TB, conseguindo-se a interrupção da cadeia de transmissão da doença. A WHO recomenda a utilização de dois regimes terapêuticos padronizados, para casos novos e para retratamentos, que se utilizados correctamente conseguem atingir os objectivos do tratamento (Lawn e Zumla, 2011).

Os regimes de tratamento devem ser instituídos de acordo com o doente, o tipo de TB diagnosticado e a sua severidade. Os regimes iniciais devem associar três ou quatro antituberculosos e prolongarem-se no mínimo por seis até oito meses (regimes

de curta duração) e ter em conta o historial anterior de tratamento. Além do tempo do tratamento, o número total de doses realmente tomadas pelo doente descreve mais correctamente a duração total da terapêutica (CDC, 2010; Caramona *et al.*, 2012).

No tratamento de adultos com TB, os regimes terapêuticos recomendados pela WHO compreendem duas fases: a fase inicial (intensiva) para morte rápida dos bacilos e melhoria dos sintomas e a fase de continuação (após negatificação e com conhecimento do antibiograma dos fármacos de primeira linha, para eliminação dos bacilos residuais, prevenindo as recidivas). A TOD⁵ é a estratégia preferida para todos os esquemas, recomendada principalmente durante a fase inicial, assegurando uma boa adesão à terapêutica e diminuindo o risco de desenvolvimento de resistência aos medicamentos antituberculosos (Duarte *et al.*, 2010; WHO, 2010a; TB CARE I, 2014).

Podem ser seguidas duas linhas terapêuticas principais decorrentes de se estar perante casos novos (doentes que nunca foram tratados para a TB ou que realizaram a toma de antibióticos antituberculosos por um período inferior a um mês) ou doentes tratados anteriormente – retratamentos (doentes que, no passado, realizaram a toma de antibióticos antituberculosos por um período igual ou superior a um mês e que tenham de novo exames directos e/ou culturais positivos) (Duarte *et al.*, 2010; TB CARE I, 2014).

Nos casos novos, a fase inicial inclui a combinação dos fármacos H, R, Z e E sendo seguida de quatro, sete ou 10 meses de H e R (elevado nível de evidência). Em populações com suspeita ou conhecida resistência à H, os doentes podem receber na fase de continuação H, R e E (fraca evidência). Nos casos novos de TB pulmonar a frequência deve ser diária em todo o regime (elevado nível de evidência). Em alternativa, na fase inicial a toma pode ser diária, seguida da toma três vezes por semana na fase de continuação, desde que realizada com TOD (elevado/moderado nível de evidência) (WHO, 2010a; Lawn e Zumla, 2011).

As fases de continuação mais demoradas (superior aos quatro meses) incluem: (i) doentes com evolução bacteriológica mais lenta (*e.g.*, exames culturais da expectoração positivos no final do segundo mês de tratamento) e radiografia pulmonar inicial com presença de cavitações; e (ii) doentes que não puderam incluir Z na fase inicial de tratamento (Duarte *et al.*, 2010).

Idealmente, o teste de sensibilidade aos antibióticos deveria ser realizado em todos os doentes de forma a estabelecer o regime terapêutico mais adequado (Lawn e

⁵ A TOD implica a toma dos medicamentos pelo doente sob observação de um profissional de saúde ou de alguém designado para o efeito.

Zumla, 2011). Esta prática revela-se ainda mais crucial nos retratamentos. Onde tal é possível, recomenda-se que, logo à data de diagnóstico, seja efectuado um teste molecular de resistência aos antibióticos, ou pelo menos, à H e à R, que orientará o esquema terapêutico padronizado a aplicar. De acordo com o resultado do teste, podem ser adoptados: um esquema inicial de retratamento ou um esquema para a multi-resistência (resistência à H e à R). O esquema padrão recorre a fármacos de primeira linha, tem a duração de oito meses e inclui H, R, Z, E e S durante dois meses, H, R, Z e E durante um mês e H, R e E durante cinco meses. O E e a S poderão ser retirados da fase inicial do tratamento, após resultado do teste de sensibilidade aos antibióticos, desde que haja garantia de sensibilidade aos outros fármacos em uso (H, R e Z). Em locais em que o teste molecular de sensibilidade aos antibióticos não esteja disponível rotineiramente para gestão da terapêutica a instituir, deverá ser iniciado tratamento empiricamente. Qualquer um destes esquemas deverá ser ajustado em função do resultado do antibiograma entretanto efectuado (Duarte *et al.*, 2010; Lawn e Zumla, 2011).

A H e a R são incluídas em qualquer regime terapêutico pela sua eficácia, a não ser que existam contra-indicações específicas. A utilização da pirazinamida é particularmente importante nos primeiros dois a três meses de terapêutica, por ser activa contra o *M. tuberculosis* quando este se encontra em fase de divisão activa no interior da célula. O E é incluído nos regimes antituberculosos sempre que se suspeita de estirpes resistentes (Caramona *et al.*, 2012).

A H, R e Z são bactericidas. A primeira é mais eficaz contra os bacilos metabolicamente activos e mata aproximadamente 90% da população total de bacilos nos primeiros dias de tratamento. A R consegue matar os bacilos em estado latente e a Z ataca os bacilos em meio ácido, com localização intracelular (macrófagos). A S tem actividade bactericida e o E e Tiacetazona são bacteriostáticos (WHO, 2010a; Caramona *et al.*, 2012).

Embora úteis, a Estreptomicina (um dos primeiros antibióticos antituberculosos em uso) e a Tiacetazona são cada vez menos utilizados devido à sua ototoxicidade e à exigência de uma via de administração parentérica (Benenson, 1995; Hornick, 2008).

No caso de desenvolvimento de resistências aos antituberculosos de primeira linha poderão ser utilizados fármacos de segunda linha, como Capreomicina (Cm), Etionamida (Et), Ácido Para-aminosalicílico (PAS) e Cicloserina (Cs). Aos doentes com VIH/SIDA previamente infectados ou recentemente expostos ao bacilo de *Koch*

deverão ser instituídos regimes terapêuticos iniciais com quatro ou seis fármacos (Caramona *et al.*, 2012).

Em Portugal, o PNT adoptou os regimes recomendados pela WHO no que diz respeito à resistência aos antituberculosos.

Em todos os casos o cumprimento rigoroso da terapêutica é indispensável. Planos terapêuticos inadequados constituem um problema que leva ao surgimento e propagação de estirpes resistentes e multirresistentes, à necessidade de tratamentos mais caros e à implementação de estratégias tais como a TOD (modo de concretizar um plano adequado), nem sempre viáveis em muitos países, pela sua falta de meios e de organização (Morens, Folkers e Fauci, 2004).

2.3 O insucesso terapêutico

O insucesso terapêutico – parâmetro de desempenho de um programa de controlo, face visível do não cumprimento da terapêutica instituída, consiste na proporção de novos casos (ou novos e retratamentos para alguns países) notificados num programa nacional para a TB, num determinado ano, incluídos nas seguintes categorias de resultado terapêutico *interrupção/abandono do tratamento, falha terapêutica, morte no decurso do tratamento, transferência* ou cujo resultado terapêutico não é conhecido dos gestores do Programa Nacional (WHO, 2010a).

A adesão ao esquema adequado de tratamento é, pois, fundamental para atingir a cura do doente e evitar o aparecimento de resistência aos antibióticos, com os consequentes benefícios ao nível individual e protegendo igualmente a Saúde Pública. A disseminação da TB resistente reforça a importância de cada doente não falhar sequer uma dose durante o tratamento (WHO, 2010a).

2.3.1 A tuberculose resistente: um caso particular do uso inadequado da medicação?

O desenvolvimento de resistências⁶ é um problema provocado pelo Homem, quase sempre uma consequência do uso inadequado dos medicamentos contra a TB, quer por erro de prescrição, quer por falta de medicamentos disponíveis, quer por falhas na adesão à terapêutica (Espinal e Frieden, 2004).

⁶ O surgir de resistência a antibióticos é um fenómeno, natural e comum, de adaptação do microorganismo ao ambiente quando este se lhe torna hostil para sobrevivência da sua espécie, e como tal deve ser encarado quando o Homem é o hospedeiro.

A Tuberculose Multirresistente (TBMR) trata-se de uma forma em que o bacilo é, ou se torna, resistente a, pelo menos, dois dos medicamentos mais poderosos para o seu tratamento, a H e a R (Noah, 2006). É, por isso, muito mais difícil e demorada de tratar do que a forma clássica, quer pelo número de medicamentos, duração do tratamento e elevados custos associados, quer pela maior toxicidade dos medicamentos eficazes. Para a maioria dos doentes com TBMR, os regimes actuais recomendados pela WHO têm a duração de 20 meses, e com recurso a antituberculosos de 2ª linha, cuja taxa de sucesso terapêutico tem valores muito inferiores à TB não resistente (Espinal e Frieden, 2004; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a; WHO, 2015).

Ao nível mundial e da Saúde Pública, a TBMR representa uma ameaça crescente ao controlo da TB, assumindo os contornos de uma autêntica pandemia em algumas regiões do globo; constitui, por isso, o foco de uma das componentes da Estratégia STOP TB⁷ (Sharma e Mohan, 2006; Gomes, 2011).

A detecção precoce da multirresistência assume especial relevância na minimização do fenómeno de aumento de resistência e de transmissão de estirpes multirresistentes na comunidade, dado que a demora quer no diagnóstico quer no início do tratamento adequado conduzem a um agravamento das lesões orgânicas e a um aumento das taxas de resistência (Gomes, 2011).

A Tuberculose Extensivamente Resistente (TB-XDR) é uma forma de TBMR em que, além da resistência à isoniazida e à rifampicina, se observa também resistência a qualquer quinolona e a pelo menos um antibiótico injectável de segunda linha (e.g. canamicina, capreomicina ou amicacina) (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

Globalmente estima-se que emergiram 440.000 novos casos em 2008, dos quais, apenas 30 mil (12%) estão diagnosticados, e, destes, muito poucos são tratados adequadamente, vindo a morrer 150 mil pessoas por ano por esta forma de doença (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a).

Em 2014, o número de casos estimados de TBMR rondou os 480.000 casos, mas apenas 123.000 casos foram detectados e reportados (WHO, 2015).

Na União Europeia, a incidência da multirresistência é baixa, ou muito baixa, excepto nos países do Báltico, na Bulgária, no Chipre e na Roménia onde variam entre 8 e 22% nos casos novos (WHO, 2010a).

⁷ A Estratégia STOP TB apresentou como meta, até 2015, reduzir drasticamente a carga global da TB, sendo dois dos seus objectivos: o acesso universal ao tratamento centrado no doente e proteger as populações pobres e vulneráveis contra a TB com farmacoresistência múltipla (WHO, 2006).

Em Portugal, em 2009, a prevalência da TBMR representava, em média, 1,5% do número total de casos de TB (1% nos casos novos e 5,2% nos retratamentos), sendo uma proporção comparável à mediana da União Europeia, e encontrando-se circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a), zonas onde são igualmente verificados valores mais elevados de incidência de TB.

Em 2014 ocorreram 23 casos de TB multirresistente, que foram notificados na região Norte (6 casos), na região de Lisboa e Vale do Tejo (15 casos) e na região Centro (2 casos) tendo 78% destes casos nascido em Portugal. Tal correspondeu a um aumento para 2,5% dos casos testados e 1% do total de casos de tuberculose notificados, sendo que 26% do total de casos multirresistentes eram oriundos da região de Lisboa e da região Centro e revelaram ser casos extensivamente resistentes (resistência à H, à R, a uma quinolona e a um injectável de 2ª linha). O aumento verificado deve, no entanto, ser analisado tendo em conta a redução da proporção de casos com confirmação diagnóstica ou a melhoria de detecção de resistência, com maior utilização de testes moleculares de resistência e melhor cobertura de testes de susceptibilidade (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2015).

Como referido, o desenvolvimento de TBMR encontra-se relacionado com o tratamento inadequado corroborado por diferentes autores. A título de exemplo, Van der Werf e colegas (2012), baseados numa revisão sistemática e meta-análise, evidenciaram que o desenvolvimento de TBMR pode ser causado pelo tratamento inadequado, considerando o padrão de resistência aos antibacilares da estirpe da *M. tuberculosis*. Este resultado aponta para a necessidade de tratamento adequado baseado no conhecimento dos perfis de resistência aos antituberculosos.

Sharma e Mohan (2006) estimaram valores de prevalência mediana da TBMR a rondar os 1,1% em novos casos diagnosticados e 7% em retratamentos. Concluíram ainda que apesar dos factores genéticos do hospedeiro representarem uma possível explicação, existe evidência de que o tratamento inadequado ou incompleto constitui o mais importante factor para o desenvolvimento da TBMR e consequente razão para valores elevados de insucesso terapêutico.

2.3.2 Factores determinantes do insucesso

Em diferentes países, as taxas de insucesso são ainda bastante elevadas, e em muitos países desenvolvidos a meta de sucesso terapêutico não foi atingida. Apesar da descoberta em 1944 da Estreptomicina, o primeiro antibiótico capaz de actuar de

maneira eficaz no combate à tuberculose, e neste sentido a TB poder ser curada por menos de 20€ e em seis meses (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2011a) existem factores que condicionam positiva ou negativamente o insucesso.

A sua identificação corresponde a inventariar as situações que o influenciam, possibilitando, sempre que sejam modificáveis, a proposta de medidas de correcção de forma a atingir a meta definida pela WHO de 85% para o sucesso terapêutico na TB.

No tratamento da TB, a não adesão é amplamente reconhecida como a principal causa de falha terapêutica, recaídas e resistência aos antibióticos antituberculosos (WHO, 2003).

Outros factores relacionados com os resultados terapêuticos de insucesso apresentam diferentes origens, nomeadamente, cultural, económica, sócio-demográfica, relação com os serviços de saúde, conhecimentos, atitudes e comportamentos dos doentes, dos cuidadores e profissionais de saúde, bem como o regime terapêutico realizado e o aparecimento de efeitos adversos da medicação.

Desta forma, o estudo dos factores do insucesso no tratamento da TB tem sido amplamente realizado por diferentes investigadores em países com carga global tanto baixa como elevada, identificando-se importantes determinantes relacionados com o doente, incluindo, a idade, o sexo, as doenças concomitantes e genótipo do doente, o *status* nutricional, emocional e de stress físico e o acesso aos cuidados de saúde (Iademarco e Reichler, 2004).

Dada a complexidade dos diferentes factores que contribuem para os diferentes resultados terapêuticos, realiza-se a sua apresentação sistematizada em quatro grupos: (i) sociodemográficos e económicos, (ii) relacionados com a doença, (iii) comportamentais e (iv) relacionados com o tratamento. A Figura n.º 5 ilustra as quatro dimensões e os respectivos factores que serão abordados de forma a situar o leitor, mas sem identificar o sentido da associação com o resultado terapêutico, dados os diferentes resultados identificados pelos investigadores.

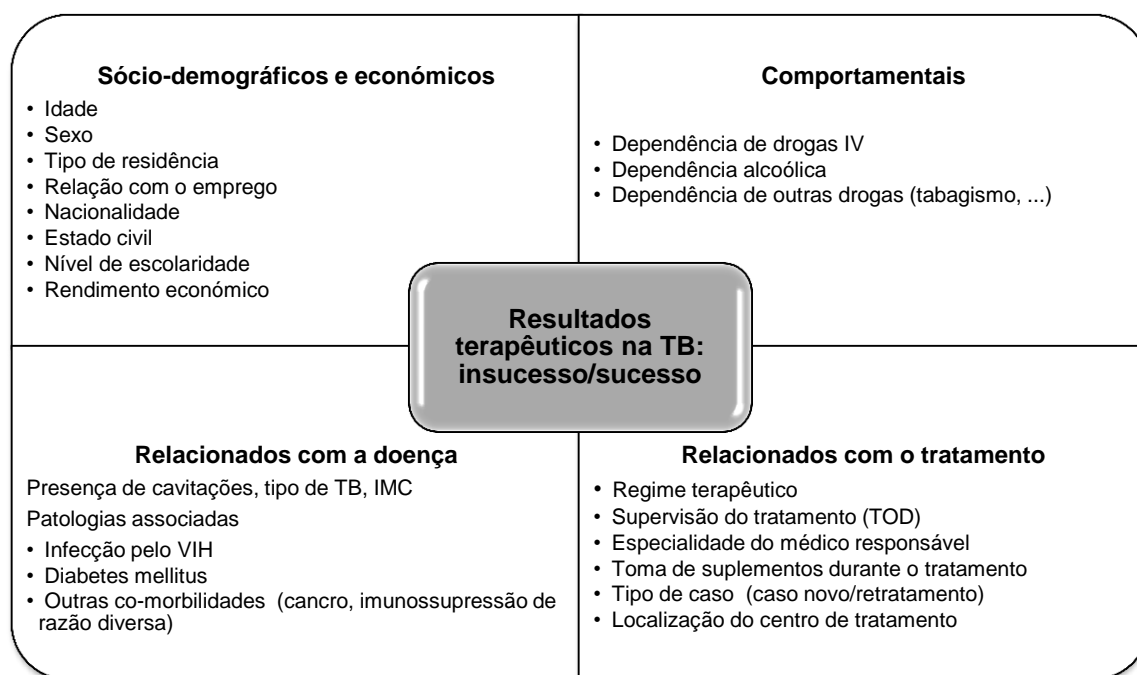


Figura n.º 5 – Sistematização dos factores relacionados com os resultados terapêuticos em casos de tuberculose pulmonar

Os resultados apresentados correspondem aos valores após análise bivariada ou múltipla correspondendo, respectivamente, a *Odds Ratio* (OR), Risco Relativo (RR) ou *Hazard Ratio* (HR) e a *Odds Ratio* ajustado (aOR), Risco Relativo ajustado (aRR) ou *Hazard Ratio* ajustado (aHR), segundo o tipo de estudo realizado.

Determinantes sociodemográficos e económicos

Os factores sociodemográficos e económicos podem incluir, entre outros, a idade, o sexo, o rendimento e o agregado familiar, a escolaridade do doente e a sua nacionalidade e relacionam-se quer com o sucesso, quer com o insucesso.

A relação do insucesso com a **idade avançada** foi identificada por diversos investigadores em estudos realizados em doentes com TBP (maioritariamente) em diferentes anos e países, a saber:

- Belayneh, Giday e Lemma (2015) analisaram 342 doentes com TB co-infectados com VIH, no norte da Etiópia;

- Gadoev e colegas (2015), no Uzbequistão, identificaram factores associados a resultados desfavoráveis, em 107.380 casos novos e retratamentos que realizaram tratamento para a TB com fármacos de primeira linha;

- Alobu e colegas (2014) analisaram 1668 doentes de TB na Nigéria;
- Choi e colegas (2014) analisaram 403 casos novos e retratamentos de TBP, na Coreia do Sul, tendo associado as classes etárias mais velhas com resultados desfavoráveis quando comparado com a classe etária dos 20-34 anos;
- Ananthakrishnan e colegas (2013) realizaram a revisão de registos clínicos entre Abril e Junho de 2011, em Tamilnadu, Índia, e compararam os resultados terapêuticos entre doentes de TB idosos (≥ 60 anos ou mais) e outros doentes de TB (< 60 anos de idade);
- Antoine e Che (2013), num estudo de coortes em Inglaterra, Escócia e Norte da Irlanda, analisaram 5139 casos de TB (59% TBP e 41% TB extrapulmonar) tendo, na análise multivariada de casos de TBP sido identificados como factores para não completar o tratamento aos 12 meses, a idade avançada, a resistência à isoniazida e a TB multi-resistente;
- Na região norte da Etiópia, Berhe, Enquselassie e Aseffa (2012) consultaram os processos clínicos de 407 casos de TBP notificados com idade superior a 15 anos residentes em distritos rurais e urbanos;
- Bloss e colegas (2012) analisaram 11528 casos novos de TBP (1-96 anos de idade) notificados no sistema nacional de vigilância de doenças infecciosas da Tailândia, com o objectivo de avaliar a associação entre a TOD e os resultados terapêuticos aos 12 meses de tratamento;
- Chiang e colegas (2009) observaram 1127 processos clínicos de casos novos de TBP notificados no sistema nacional de vigilância da República da China;
- Wang e colegas (2008), em Taiwan realizaram uma análise de processos clínicos de dois grupos de doentes com TBP (18-59 e ≥ 60 anos de idade);
- Chung, Chang e Yang (2007) analisaram 399 processos clínicos de casos de TBP (maiores de 15 anos de idade) notificados no sistema nacional de vigilância da República da China, de forma a investigar factores de sucesso terapêutico;
- Vasankari e colegas (2007) observaram 611 casos de TBP na Finlândia;
- Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke (2005), estudaram 226 doentes com baciloscopia positiva que se apresentaram num hospital regional no norte da Tailândia;
- Farah e colegas (2005) realizaram um estudo baseado nas notificações de casos novos de TBP na Noruega, tendo a análise multivariada identificado como

factores associados a resultados de insucesso a idade avançada e a resistência inicial à isoniazida.

A sistematização dos principais resultados relacionados com a idade por estes investigadores encontra-se apresentada na Tabela n.º 1.

Tabela n.º 1 – Sistematização dos resultados de associação entre a idade e os resultados terapêuticos

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	Idade (anos)	aOR; IC95%
Belayneh, Giday e Lemma, 2015	estudo transversal	<i>morte, interrupção ou falha terapêutica</i>	> 45	6,08 2,28-16,23
Gadoev <i>et al.</i> , 2015	coortes retrospectivo	<i>morte, falha terapêutica e interrupção</i>	>55	1,9 1,6-2,1
			<15	0,3 0,2-0,5
			15-18	0,7 0,5-0,9
Alobu <i>et al.</i> , 2014	coortes retrospectivo	<i>interrupção</i>	aumento da idade	1,2 1,1-1,9
Choi <i>et al.</i> , 2014	coortes prospectivo	<i>falha, recaída ou morte após 40 meses do final do tratamento</i>	35-49	2,14 1,11-4,14
			≥50	2,97 1,51-5,86
Ananthakrishnan <i>et al.</i> , 2013	coortes retrospectivo	resultados desfavoráveis	≥ 60	aRR: 1,4 1,2-1,6
			≥ 70	aRR: 1,5 1,2-1,9
Antoine e Che, 2013	coortes	tratamento incompleto aos 12 meses	≥65	-
Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012	retrospectivo	<i>falha terapêutica, abandono ou morte</i>	> 40	2,50 1,12-5,59
Bloss <i>et al.</i> , 2012	prospectivo	insucesso aos 12 meses de tratamento	≥65	15,1 8,2-27,8
Chengsorn <i>et al.</i> , 2009	retrospectivo	falha terapêutica, abandono e morte	>65	3,2 2,5-4,1
Chiang <i>et al.</i> , 2009	retrospectivo	<i>morte</i>	≥65	1,06 1,05-1,08
Wang <i>et al.</i> , 2008	retrospectivo	<i>morte, falha terapêutica, interrupção ou abandono e transferência</i>	≥60	2,89 1,15-7,22
Faustini <i>et al.</i> , 2008	caso-controlo	<i>morte</i>	≥65	5,92 3,14-11,19
Chung, Chang e Yang, 2007	coortes retrospectivo	sucesso terapêutico	idade avançada	0,97 0,96-0,99
Vasankari <i>et al.</i> , 2007	coortes retrospectivo	<i>morte</i>	cada cinco anos	1,29 1,16-4,42
Anunnatsiri, Wanke Chetchotisakd, 2005	retrospectivo	<i>falha terapêutica e morte</i>	≥60	44,1 2,0-983,7
Farah <i>et al.</i> , 2005	coortes	<i>falha terapêutica, interrupção ou abandono e transferência</i>	cada ano	1,02 1,01-1,03

Contrariando os estudos apresentados, outros investigadores associam os idosos ao sucesso ou até a inexistência de relação entre a idade e os resultados terapêuticos.

Garrido e colegas (2012) num estudo observacional no estado da Amazônia, Brasil, analisaram 11312 doentes com TB (1584 casos, doentes que interromperam tratamento; 9728 controlos, doentes curados) usando um desenho de estudo de caso-controlo aninhado. Identificaram como factor protector da *interrupção* do tratamento os doentes mais idosos (aOR=0,98; IC95%: 0,98-0,99).

Kwon e colegas (2013), num estudo de caso-controlo na Coreia do Sul, compararam as diferenças nos resultados terapêuticos entre 271 casos de TB novos (20-64 anos) e 199 idosos (≥ 65 anos). Não verificaram diferenças estatisticamente significativas ($p=0,251$) entre os dois grupos relativamente a resultados terapêuticos desfavoráveis (categorias WHO de *morte*, *interrupção* e *falha terapêutica*).

A associação entre a variável **sexo** e os diferentes resultados terapêuticos foi igualmente estudada por diferentes autores, que incluem, além dos atrás referidos, outros investigadores, nomeadamente:

- Kulkarni e colegas (2013) analisaram os determinantes de não-adesão ao tratamento em 157 casos novos de TBP, em 21 centros de tratamento em Mumbai, Índia. Identificaram, além do sexo masculino, o conhecimento insuficiente da importância da toma regular ($p<0,001$). Coghlan (2012 citado por Kulkarni *et al.*, 2013) reforça a gravidade da não-adesão, responsável pelo surgimento na Índia de estirpes de bacilos de TB multi-resistentes no início dos anos 1990, extensivamente-resistentes em 2006 e agora totalmente resistentes no ano 2012;
- Bumburidi e colegas (2006) analisaram 18979 doentes com TBP de idade superior a 15 anos, notificados no sistema nacional de vigilância no Cazaquistão;
- Soares e colegas (2006), no Rio de Janeiro seguiram casos novos de TBP, 1190 doentes sob TOD e 8739 doentes que auto-administraram o tratamento;
- Santha e colegas (2002) analisaram 295 novos casos de TBP registados num novo programa DOTS na Índia de forma a identificar factores de risco de insucesso;
- Walley e colegas (2001), num ensaio controlado, analisaram 497 novos casos de TBP com idade >15 anos, distribuídos em três grupos segundo modalidade da TOD;
- Connolly, Davies e Wilkinson (1999), analisaram 3610 casos de TB, África do Sul.

A Tabela n.º 2 sistematiza os principais resultados relacionados com o **sexo** verificados pelos diferentes autores.

Tabela n.º 2 – Sistematização dos resultados da associação entre o sexo e os resultados terapêuticos

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	Sexo	aOR; IC95%
Gadoev <i>et al.</i> , 2015	coortes retrospectivo	<i>morte</i>	masculino	1,3 1,2-1,4
		<i>interrupção</i>		1,4 1,4-1,5
Ananthakrishnan <i>et al.</i> , 2013	coortes retrospectivo	resultados desfavoráveis	masculino	aRR: 1,5 1,0-2,1
Antoine e Che, 2013	coortes	<i>insucesso</i>	masculino	1,6 1,1-2,1
Kulkarni <i>et al.</i> , 2013	coortes prospectivo	<i>interrupção por tempo superior ou igual a 1 mês</i>	masculino	$p=0,035$
Bloss <i>et al.</i> , 2012	prospectivo	<i>insucesso</i>	masculino	1,2 1,1-1,4
Chengsorn <i>et al.</i> , 2009	retrospectivo	<i>falha terapêutica, abandono e morte</i>	masculino	1,8 1,1-1,7
Baussano <i>et al.</i> , 2008	coortes retrospectivo	<i>insucesso</i>	feminino	0,48 0,37-0,63
Bumburidi <i>et al.</i> , 2006	retrospectivo	<i>insucesso</i>	masculino	1,2 1,1-1,3
Soares <i>et al.</i> , 2006	longitudinal	<i>sucesso terapêutico</i>	feminino	1,46 1,32-1,61
Falzon <i>et al.</i> , 2005	retrospectivo	<i>sucesso terapêutico</i>	feminino	1,4 1,3-1,6
Bashour e Mamaree, 2003	prospectivo	<i>insucesso</i>	masculino	aRR: 2,9 1,1-7,7
Santha <i>et al.</i> , 2002	retrospectivo	<i>abandono, falha e morte</i>	masculino	3,4 1,5-8,2
Walley <i>et al.</i> , 2001	ensaio controlado	<i>insucesso terapêutico</i>	feminino	0,46 0,31-0,67
Connolly, Davies e Wilkinson, 1999	retrospectivo	<i>interrupção</i>	masculino	1,3 1,1-1,6

Havendo ainda outros investigadores com resultados contrários:

- Mukherjee e colaboradores (2012) verificaram que para os resultados terapêuticos de *morte*, *falha terapêutica* e *abandono* os doentes do sexo masculino foram sempre em maior número do que os de sexo feminino ainda que essa diferença não tenha sido estatisticamente significativa;

- Bashour e Mamaree (2003) analisaram a relação do sexo e os resultados terapêuticos em 552 casos novos de TBP, observados em 14 centros clínicos na Síria durante seis meses de tratamento. Não foram verificadas diferenças entre os sexos para a taxa de adesão ao tratamento na fase inicial ($p=0,736$) e na fase de continuação ($p=0,814$), taxa de conversão da baciloscopia negativa aos dois meses ($p=0,804$), nem na taxa de sucesso terapêutico ($p=0,254$), apesar de se apresentar mais elevada para o sexo feminino (90,1% versus 85,6%);

- Falzon e colegas (2005) analisaram os determinantes de sucesso terapêutico em 11 países europeus, Islândia e Noruega, tendo identificado a inexistência de poliresistência (OR=9,2; IC95%: 6,8-12,4), o sexo feminino e a idade jovem (<15 anos, OR=4,4; IC95%: 2,9-6,7; 15-34 anos, OR=3,7; IC95%: 3,2-4,4; 35-54 anos, OR=3,0; IC95%: 2,6-3,5; 55-74 anos, OR=2,0; IC95%: 1,8-2,4). Também Ifebunandu, Ukwaja e Obi (2012) identificaram como preditores do sucesso terapêutico a idade inferior a 15 anos (aOR=5,9).

Na maioria dos estudos, os doentes do sexo masculino apresentam-se associados a resultados desfavoráveis. Por outro lado, em grupos de risco, nomeadamente, co-infectados TB/VIH, doentes com DM, contactos, sem-abrigo, nacionalidade estrangeira, profissionais de saúde e idosos, os casos do sexo feminino apresentaram proporções mais elevadas de *abandono* do tratamento do que o sexo masculino, observado por Uchimura e colegas (2013), num estudo transversal do sistema de vigilância da TB no Japão, de 2007 a 2010, em que foram analisados 33.699 casos de TBP.

Outros factores sociodemográficos influenciam o resultado terapêutico da TB além do sexo e da idade, como o **tipo de residência** e a **relação com o emprego**.

Gadoev e colegas (2015) relacionaram a residência urbana com *morte* (aOR=1,3; IC95%: 1,2-1,4), *interrupção* (aOR=1,8; IC95%: 1,7-2,0) e *falha terapêutica* (aOR=1,5; IC95%: 1,4-1,7). E também o desemprego com *morte* (aOR=1,5; IC95%: 1,4-1,7), *interrupção* (aOR=1,7; IC95%: 1,6-1,9) e *falha terapêutica* (aOR=1,1; IC95%: 1,0-1,3). Foi ainda relacionado com *morte* o facto de se ser pensionista (aOR=2,1; IC95%: 1,8-2,5) apesar de se revelar protector para *falha terapêutica* (aOR=0,7; IC95%: 0,5-0,9).

Berhe, Enquesslassie e Aseffa (2012) identificaram a associação entre *falha terapêutica*, *interrupção* ou *abandono* e *morte* e o agregado familiar superior a cinco pessoas (aOR=3,30 IC95%: 1,43-7,44) e o desemprego (aOR=3,10, IC95%: 1,33-7,24).

Kliiman e Altraja (2010) realizaram um estudo de coortes retrospectivo em casos de TBP multi-resistente e casos sem resistência aos antituberculosos, tendo neste segundo grupo a *interrupção* do tratamento sido associada a factores sociodemográficos como o desemprego (OR=5,41; IC95%: 2,70-10,80) e a residência rural (OR=2,80; IC95%: 1,16-6,74).

Alobu e colegas (2014) observaram a residência rural (aOR=1,7; IC95%: 1,2-2,6) como factor associado à *morte*.

Mateus-Solarte e Carvajal-Barona (2008) seguiram uma coorte de 300 casos novos de TBP, com idade superior a 15 anos, de forma a identificar os factores preditivos de adesão ao tratamento (toma total ou parcial das 84 doses nas 26 semanas de tratamento). A elevada percentagem de toma parcial da medicação apresentou uma relação estatisticamente significativa com viver sozinho (OR=16,01; IC95%: 2,60-98,66), sobrelotação com duas ou mais pessoas por quarto (OR=3,86; IC95%: 1,79-8,53) e falta de apoio familiar (OR=3,41; IC95%: 1,56-7,479).

Também Antoine e Che (2013) identificaram como factor de insucesso viver em locais sobrelotados, incluindo residências comunitárias, prisões e lares no início do tratamento (OR=2,5; IC95%: 1,7-3,7).

Moreno-Gómez e colegas (2014) realizaram um estudo de coortes prospectivo de 108 adultos com TB numa unidade do sistema nacional de saúde em Espanha, tendo sido identificadas como variáveis preditoras de resultados potencialmente insatisfatórios a classe etária 25-64 anos (aOR=3,31; IC95%: 1,36-8,07) e presença de factores de risco social (aOR=3,11; IC95%: 1,19-8,15). Quanto ao resultado terapêutico de *morte* apresentou-se associado a doentes institucionalizados (aOR=23,00; IC95%: 2,21-239,19).

Também a **nacionalidade estrangeira, o estado civil e o estado de sem-abrigo**, por exemplo, determinaram resultados desfavoráveis.

Antoine e Che (2013) estudaram 2316 casos de TBP, tendo identificado como factores associados a potenciais resultados de insucesso, o ter nascido fora mas viver em França há menos de 10 anos do início do tratamento (<5 anos, aOR=1,6; IC95%: 1,1-2,4; 5-9 anos, aOR=1,8; IC95%: 1,1-3,0).

Caylà e colegas (2009), num estudo prospectivo em Espanha de 3079 casos de TB com idade superior a 18 anos, identificaram a associação entre *interrupção* ou *abandono* e viver numa instituição (OR=4,79; IC95%: 1,74-13,14), viver sozinho (OR=2,35; IC95%: 1,05-5,26), dificuldade em compreender as instruções do tratamento (OR=2,93; IC95%: 1,44-5,98) e ser imigrante (OR=2,03; IC95%: 1,06-3,88).

Chengsorn e colegas (2009) analisaram os processos clínicos de 7526 casos novos de TBP, em quatro províncias na Tailândia. A *falha terapêutica, abandono e morte* foram também associados a nacionalidade estrangeira (aOR=3,5; IC95%: 2,6-4,7) e ao estado civil de divorciados/viúvos (aOR=1,6; IC95%: 1,3-2,0).

Faustini e colegas (2008) num estudo de caso-controlo identificaram factores de risco de insucesso terapêutico em 799 casos de TBP notificados na região da Lázio, Itália. O risco de morrer durante o tratamento foi associado à realização de terapêutica

de 2ª linha (aOR=2,34; IC95%: 1,02-5,37). Identificaram ainda a relação entre *falha terapêutica* e *interrupção* de tratamento e imigrantes masculinos (aOR=6,63; IC95%: 2,08-21,16), realização de terapêutica de 2ª linha (aOR=7,37; IC95%: 1,84-29,45) e modificação do tratamento (aOR=5,07; IC95%: 1,72-14,94). A não realização de *follow-up* ou *transferência* está associado a nacionalidade estrangeira (aOR=3,48; IC95%: 2,11-5,74).

Baussano e colegas (2008) estudaram 1564 casos novos de TBP notificados no sistema de vigilância da região de Piedmont, em Itália, tendo observado que ser originário de um país da união europeia (aOR=0,43; IC95%: 0,31-0,60) se encontrava associado ao sucesso terapêutico.

Helbling e colegas (2002), num estudo de coortes retrospectivo, analisaram 265 casos de TBP notificados no sistema nacional de vigilância na Suíça. Na análise multivariada apenas o desconhecimento do estatuto legal em relação à nacionalidade (aOR=8,8; IC95%: 1,4-53,7) se mostrou associado a resultados desfavoráveis.

Resultados similares foram observados para o estado de sem-abrigo (Tabela n.º 3).

Tabela n.º 3 – Sistematização dos resultados da associação entre o estado de sem-abrigo e os resultados terapêuticos

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	aOR IC95%
Jakubowiak <i>et al.</i> , 2007	caso-controlo	interrupção do tratamento	3,49 1,25-9,77
Bumburidi <i>et al.</i> , 2006	retrospectivo	<i>insucesso</i>	2,2 1,7-2,7
Farah <i>et al.</i> , 2005	coortes	<i>falha terapêutica, interrupção ou abandono e transferência</i>	9,91 4,38-22,38
Diel e Niemann, 2003	coortes	<i>interrupção do tratamento</i>	2,98 1,18-7,52
Borgdorff <i>et al.</i> , 2000	coortes retrospectivo	<i>abandono e interrupção do tratamento</i>	1,9 1,1-3,1
Burman <i>et al.</i> , 1997	retrospectivo	não adesão ao tratamento	3,2 1,5-7,2
Pablos-Méndez <i>et al.</i> , 1997	coortes	<i>abandono durante pelo menos 2 meses</i>	2,9 1,7-4,9

Jakubowiak e colegas (2007) num estudo envolvendo 1805 doentes de TBP registrados em seis regiões da Rússia que tinham instituições a implementar programas de suporte social. Além do estado de sem abrigo, foi também identificado o desemprego como factor de risco para interrupção do tratamento (aOR=4,44; IC95%: 2,23-8,86).

Bumburidi e colegas (2006) identificaram ainda outros factores associados a resultados de insucesso terapêutico, como: a prisão anterior (aOR=1,5; IC95%: 1,3-1,7), a residência urbana (aOR=1,4; IC95%: 1,3-1,5) e também o desemprego (aOR=1,5; IC95%: 1,4-1,6). Ser profissional de saúde revelou-se protector (aOR=0,6; IC95%: 0,4-0,9).

Diel e Niemann (2003) analisaram 518 doentes (90,2% de casos novos) com TBP notificados às agências de Saúde Pública em Hamburgo, Alemanha.

Outros grupos de risco de *abandono* e *interrupção* do tratamento, além do estado de sem-abrigo incluíram os imigrantes ilegais (aOR=1,5; IC 95%: 1,1-2,1), os reclusos (aOR=3,9; IC 95%: 2,8-5,5), marinheiros e viajantes para áreas endémicas da TB (respectivamente, aOR=7,9; IC95%: 5,3-11,9 e aOR=2,7; IC 95%: 1,8-4,2) identificados num estudo de coortes retrospectivo de 7529 casos de TB (Borgdorff *et al.*, 2000).

Mishra e colegas (2005), num estudo de caso-controlo analisaram o contributo dos factores sociodemográficos para a não adesão à TOD, no Nepal. A amostra constituída por 50 casos (não aderentes) e 100 controlos (aderentes) foram entrevistados após oito meses de tratamento. Os factores identificados no modelo multivariado foram o baixo rendimento anual (OR=5,4; IC95%: 1,0-30,0), o desemprego (OR=9,2; IC95%: 2,8-29,8) e a existência de um custo associado à deslocação até ao centro de tratamento (OR=3,0; IC95%: 1,2-7,0).

Outros investigadores identificaram como factores de risco associados ao insucesso o **nível de escolaridade**.

Bashour e Mamaree (2003) identificaram a iliteracia (aRR=4,1; IC95%: 1,6-10,9) e Garrido e colegas (2012) o baixo nível de escolaridade (aOR=1,35; IC95%: 1,15-1,57) como factores associados a resultados de tratamento desfavoráveis. Também Lackey e colegas (2015), no Peru, estudaram 1233 doentes com baciloscopia positiva, tendo identificado como determinante para a *interrupção* ou *abandono* do tratamento não ter completado o ensino secundário (OR=1,55; IC95%: 1,03-2,33).

Kanungo e colegas (2015), num estudo prospectivo com 302 doentes de TB, identificaram como factores sociodemográficos associados ao sucesso terapêutico, a classe etária dos 15-30 anos (OR=3,63; IC95%: 1,19-11,04), elevada literacia (OR=3,47; IC95%: 1,74-6,92) e elevado índice de padrão de vida (OR=3,48; IC95%: 1,45-8,35).

No entanto, Xu e colegas (2010) que avaliaram quais os factores sócio-económicos que afectam o sucesso terapêutico, com base em entrevistas a 501 doentes com TBP registados em centros de tratamento em áreas rurais da Província de Shandong (China), não mostraram correlação significativa com a idade, o sexo, estado civil, escolaridade e a profissão, tendo o elevado rendimento ($p<0,001$) se relacionado com o sucesso.

Determinantes relacionados com a doença

A **infecção pelo VIH** constitui um dos principais factores do ressurgimento da TB. Apesar da disponibilidade de medicamentos eficazes para o tratamento do VIH/SIDA e da TB, a gestão conjunta das duas doenças provou ser bastante difícil dada a não adesão, pela toma de um número elevado de comprimidos, interacção entre medicamentos e ocorrência de reacções adversas.

A TB em doentes infectados pelo VIH traduz-se em 25% de mortes extra (WHO, 2009 citado por Shaweno e Worku, 2012). Estes investigadores observaram que no final do período DOTS (8 meses), doentes co-infectados TB/VIH tinham maior probabilidade de morrer (aHR=1,60; IC95%: 1,01-2,60) do que doentes sem co-infecção. Resultados similares foram observados por outros autores (WHO, 2009 e Mahajan, 2009 citados por Shaweno e Worku, 2012).

A Tabela n.º 4 sistematiza os principais resultados da associação entre a co-infecção TB/VIH e os resultados terapêuticos observados nos diversos estudos.

Tabela n.º 4 – Sistematização dos resultados da associação entre a co-infecção TB/VIH e os resultados terapêuticos

Autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	Estado VIH	aOR; IC95%
Belayneh, Giday e Lemma, 2015	estudo transversal	<i>morte, interrupção ou falha terapêutica</i>	estadio IV da WHO	3,2 1,58-6,82
			células-T CD4 < 200 células/ μ L	6,19 2,28-16,89
Gadoev <i>et al.</i> , 2015	coortes retrospectivo	<i>morte</i>	co-infecção TB/VIH	8,1 6,9-9,5
		<i>falha terapêutica</i>	VIH negativo	1,6 1,1-2,5
Lackey <i>et al.</i> , 2015	coortes prospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	sem resultado VIH	2,30 1,50-3,54
Alobu <i>et al.</i> , 2014	coortes	<i>morte</i>	co-infecção TB/VIH	2,5 1,7-3,6
Garrido <i>et al.</i> , 2012	caso-controlo aninhado	<i>interrupção</i>	co-infecção TB/VIH	1,62 1,38-1,89
Nik Nor <i>et al.</i> , 2011	coortes retrospectivo	<i>falha terapêutica ou morte</i>	co-infecção TB/VIH	23,04 3,01-176,22
Chengsorn <i>et al.</i> , 2009	retrospectivo	<i>falha terapêutica, abandono e morte</i>	co-infecção TB/VIH	2,2 1,8-2,7

Autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	Estado VIH	aOR; IC95%
Anunnatsiri, Wanke Chetchotisakd, 2005	retrospectivo	<i>falha terapêutica e morte</i>	co-infecção TB/VIH	27,5 1,3-560,0
El-Sony <i>et al.</i> , 2002	prospectivo	<i>morte</i>	co-infecção TB/VIH	8,58 2,96-24,91
		<i>taxa de letalidade</i>	co-infecção TB/VIH	7,68 2,28-25,84
Connolly, Davies e Wilkinson (1999)	retrospectivo	<i>interrupção</i>	co-infecção TB/VIH	1,8 1,4-2,4

Alobu e colegas (2014) observaram ainda como factores relacionados com a morte não realizar terapêutica antiretroviral (aOR=1,6; IC95%: 1,1-2,9) e a não realização de profilaxia com cotrimoxazol (aOR=1,7; IC95%: 1,2-2,6).

Também a **Diabetes mellitus** (DM) é reconhecida por modificar a apresentação clínica e radiológica da TBP, bem como os resultados terapêuticos (Faurholt-Jepsen *et al.*, 2012), havendo diferentes estudos que avaliaram a sua influência.

A Tabela n.º 5 sistematiza os principais resultados da associação entre a DM e os resultados terapêuticos observados nos estudos que reportaram esta associação.

Tabela n.º 5 – Sistematização dos resultados da associação entre a Diabetes mellitus e os resultados terapêuticos

Autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	aOR IC95%
Choi <i>et al.</i> , 2014	coortes prospectivo	<i>falha terapêutica, recaída ou morte após 40 meses do final do tratamento</i>	2,57 1,46-4,52
Reed <i>et al.</i> , 2013	coortes longitudinal	<i>qualquer morte</i>	aHR: 2,18 1,10-4,34
		<i>morte por TB</i>	aHR: 1,98 0,90-4,35
Orofino <i>et al.</i> , 2012	coortes retrospectivo	<i>probabilidade de cura</i>	RR=3,94
Dooley <i>et al.</i> , 2009	coortes	<i>morte</i>	6,5 1,1-38,0
		<i>duração para a conversão para baciloscopia negativa</i>	média 49 versus 39 dias, $p=0,09$
		<i>taxa de falha terapêutica</i>	6,7% versus 4,1%, $p=0,51$
Alisjahbana <i>et al.</i> , 2007	coortes prospectivo	<i>baciloscopia positiva após seis meses de tratamento</i>	7,65 $p=0,004$
Fielder <i>et al.</i> , 2002	coortes retrospectivo	<i>morte</i>	3,8 1,4-10,3
Oursler <i>et al.</i> , 2002	coortes retrospectivo	<i>morte</i>	aHR: 6,7 1,6-29,3

Reed e colegas (2013) estudaram casos novos e retratamentos de TBP tendo os resultados deste estudo sido consistentes com o impacto negativo da DM na gravidade da TB.

Dooley e colegas (2009) num estudo em doentes com TB activa confirmada por cultura, em Marilândia, determinaram o impacto da DM nos resultados terapêuticos numa coorte de 297 doentes com TB, dos quais 42 doentes tinham DM.

Alisjahbana e colegas (2007) analisaram 634 casos novos de TB, maiores de 15 anos de idade, que iniciaram tratamento em três clínicas de ambulatório em Jakarta e Bandung, Indonésia. Demonstrou-se que a DM é significativamente associada a resultados de baciloscopia positiva após seis meses de tratamento; associação mantida após ajustamento para idade, sexo, Índice de Massa Corporal (IMC), resultados radiológicos com alterações, não adesão e resistência aos antituberculosos (aOR=7,65; $p=0,004$). Os resultados deste estudo salientam a necessidade de melhorar o atendimento de doentes com TB e DM concomitante, especialmente em países em desenvolvimento. Estes investigadores defendem a importância do rastreio da DM em doentes com TB, especialmente aqueles com idade superior a 35 anos.

Fielder e colegas (2002), em Baltimore, Marilândia, realizaram um estudo em 174 doentes com baciloscopia positiva, tendo identificado a insuficiência renal (OR=5,2; IC95%: 1,6-16,9) após ajustamento para a idade, além da DM, como factor associado à morte. Este resultado foi também verificado por Oursler e colegas (2002), num estudo de 139 casos de TBP com cultura positiva para a DM e a insuficiência renal (aHR=9,7; IC95%:1,2-80,3).

Por outro lado, Singla e colegas (2006), num estudo caso-controlo em Riade, Arábia Saudita, analisaram 692 doentes de TBP (187 casos apresentam DM, TBP-DM, e 505 controlos não apresentavam, TBP). Não observaram influência da DM no resultado terapêutico, nomeadamente, não verificaram diferenças significativas entre os dois grupos ($p=0,7005$) quanto aos resultados terapêuticos no final do tratamento, nem no *follow-up* realizado durante dois anos (intervalo 1-2,5 anos) relativamente a taxas de *recaídas* (TBP-DM 1,5% *versus* TBP 0,8%, $p=0,6$).

Outras co-morbilidades são reconhecidas como associadas a resultados de insucesso na TB, nomeadamente, à *morte* durante o tratamento.

Num estudo de coortes multicêntrico na Coreia em adultos com TBP, Kwon e colegas (2013), identificaram como factores de risco associados a *morte* durante o período de tratamento patologias como anemia (OR=6,35; IC95%: 2,84-14,21), dispneia (OR=3,67; IC95%: 1,82-7,39), doença coronária crónica (OR=2,84; IC95%: 1,13-7,15) e neoplasias (OR=11,38; IC95%: 5,44-23,81). Ao restringir à causa de *morte por TB* foram identificadas patologias como anemia (OR=3,84; IC95%: 1,27-

11,63), DM (OR=3,64; IC95%: 1,37-9,68) e neoplasias (OR=13,97; IC95%: 5,30-36,79).

A imunossupressão é, igualmente, um factor associado a *morte* (OR=2,11; IC95%:1,12-3,97), como observado por Vasankari e colegas (2007).

Lee e colegas (2007) identificaram factores de risco de insucesso num estudo realizado num centro de tratamento, em Taiwan, que incluiu 166 doentes de TBP. Os doentes com co-morbilidades apresentaram maior probabilidade de morrer que os doentes que não as apresentavam ($p=0,025$).

Chiang e colegas (2009) identificaram factores significativamente associados com a *morte*: a existência de co-morbilidades como o cancro (aHR=3,31; IC95%: 2,35-4,65), insuficiência renal (aHR=2,58; IC95%: 1,82-3,66), doença infecciosa (aHR=2,80; IC95%: 2,07-3,78) e doença respiratória (aHR=1,68; IC95%: 1,24-2,27), mas também não ter sido realizada baciloscopia (aHR=2,07; IC95%: 1,47-2,92). Salienta-se este último “factor” por se encontrar directamente relacionado com a própria definição de caso de TB e prescrição da terapêutica.

Também Gadoev e colegas (2015) associaram a baciloscopia positiva ou sem resultado conhecido (respectivamente, aOR=5,5; IC95%: 4,9-6,0; aOR=4,3; IC95%: 3,5-5,3) à *falha terapêutica* e a *morte* (respectivamente, aOR=1,5; IC95%: 1,5-1,7 e aOR=1,6; IC95%: 1,3-1,8).

Sawadogo e colegas (2015), num estudo de caso-controlo, em Burkina Faso, verificaram, entre outros factores, a existência de associação entre o insucesso terapêutico e presença de co-morbilidades (OR=5,74; IC95%: 1,69-19,44) e baciloscopia positiva aos dois meses de tratamento (OR=11,52; IC95%: 5,18-25,60).

Também Garrido e colegas (2012) observaram a existência de associação entre outras co-morbilidades, que não o VIH e DM (aOR=1,31; IC95%: 1,01-1,71) e a *interrupção* do tratamento.

Moreno-Gómez e colegas (2014) também identificaram a existência de co-morbilidades (aOR=2,7; IC95%: 1,03-7,02) associadas a resultados potencialmente insatisfatórios.

Outros factores relacionados com a TB determinaram os resultados terapêuticos.

Singla e colegas (2009), num estudo de caso-controlo prospectivo, em casos novos de TBP em Delhi, Índia, analisaram 42 casos e 76 controlos com idade superior a 15 anos, observando a associação entre falha terapêutica e a presença de

cavitações (aOR=18,4; IC95%: 2,5-133,00) e baciloscopia positiva aos dois meses (aOR=219,9; IC95%: 17,6-2603,2).

Também Bloss e colegas (2012) identificaram associação entre o risco de insucesso e resultados de baciloscopia positiva inicial (aOR=1,5 IC95% 1,1-2,0).

Já Alobu e colegas (2014) observaram a baciloscopia negativa associada a *interrupção* do tratamento (aOR=2,3; IC95%: 1,5-3,6) e *morte* (aOR=2,4; IC95%: 1,7-3,5), verificado igualmente em outros estudos. Tal pode ser devido ao aumento das co-morbilidades associadas à TB com baciloscopia negativa ou ainda por alguns destes casos apresentarem outras doenças que foram diagnosticadas e tratadas como TB resultando depois em resultados desfavoráveis (Garrido *et al.*, 2012; Sendagire *et al.*, 2012, Hasker *et al.*, 2012, Waitt *et al.*, 2011 citados por Alobu *et al.*, 2014).

Bao e colegas (2007), num estudo de coortes com recurso a notificações na base de dados de vigilância da TB em Guangzhou, China, analisaram o sucesso terapêutico em 6743 casos novos de TBP, registados entre 1995 e 1996, tendo sido observado que a presença de cavitações se encontra negativamente associada ao sucesso terapêutico (OR=0,51; IC95%: 0,39-0,65). Os resultados radiológicos são igualmente importantes no risco de adoecer. Freire, Bonametti e Matsuo (2007) observaram que o risco de adoecer nos contactos com exame radiológico suspeito foi 6,13 vezes maior, comparativamente ao dos contactos com exame normal.

Outros factores relacionados com o doente podem incluir o peso corporal. Lackey e colegas (2015) relacionaram a *interrupção* ou *abandono* ao IMC<18,5 (aOR=2,08; IC95%: 1,21-3,56) e a TB-MR (aOR=3,04, IC95%: 1,58-5,85).

Também Choi e colegas (2014), apresentam resultados nesse sentido, verificando que o IMC≥18,5 foi associado a *cura* (OR=0,33; IC95%: 0,20-0,54, quando comparado com IMC<18,5), e a TB-MR (OR=4,51; IC95%: 2,64-7,68) foi associada a *falha terapêutica*, *recaída* ou *morte*.

O baixo peso corporal inicial (<50kg, OR=4,27; IC95%: 1,75-10,46) e existência de co-morbilidades (OR=3,73; IC95%: 1,37-10,15) foram identificados por Wang e colegas (2008) como factores de risco associados a *morte*, *falha terapêutica*, *interrupção* ou *abandono* e *transferência*.

Também Santha e colegas (2002) associaram taxas mais elevadas de *abandono* a diagnóstico por inquérito comunitário (aOR=2,1; IC95%: 1,2-3,6) e taxas de mortalidade mais elevadas significativamente associadas a peso inferior a 35kg (aOR=3,8; IC95%: 1,9-7,8).

Krapp e colegas (2008), num estudo de coortes retrospectivo no Peru, avaliaram se o ganho de massa corporal predizia os resultados terapêuticos em doentes com TBP. Os doentes, observados em três momentos durante o tratamento (após 1 mês, após a fase inicial e no final do tratamento), foram divididos em duas categorias ($\leq 5\%$ e $> 5\%$ de ganho de massa corporal). Foram analisados 47 doentes com resultados terapêuticos desfavoráveis (*falha terapêutica* e *interrupção*) dos 650 analisados. Os determinantes de insucesso terapêutico foram ganho de massa corporal $\leq 5\%$ no final do tratamento (RR=2,35; IC95%: 1,17-4,72), baciloscopia inicial positiva (RR=2,48; IC95%: 1,14-5,31) e análise microscópica do esfregaço positivo aos dois meses (RR=4,0; IC95%: 1,30-12,31).

Por fim, estudos em animais demonstraram que estirpes do genótipo *Beijing* do *M. tuberculosis* são mais virulentas que outras estirpes. Neste contexto, Parwati e colegas (2010) realizaram um estudo de coortes prospectivo, em doentes com TBP com idade superior a 15 anos, em Jacarta, Indonésia e compararam resultados terapêuticos em doentes infectados com *M. tuberculosis* genótipo *Beijing* e doentes com outro genótipo. A regressão múltipla mostrou que o genótipo *Beijing* é um factor de risco estatisticamente associado a baciloscopia positiva após o tratamento (RR=1,94; IC95%: 1,26-3,00).

O tipo de TB pode também determinar os resultados terapêuticos tendo Alobu e colegas (2014), observado a TB extrapulmonar associada a *interrupção* do tratamento (aOR=2,7; IC95%: 1,3-5,2) e *morte* (aOR=3,0; IC95%: 1,4-6,1). Mas Gadoev e colegas (2015) identificaram a TB extrapulmonar (aOR=0,7; IC95%: 0,6-0,8) como factor protector da *morte*. Também Srinath e colegas (2011, p=0,0168) verificaram que o sucesso terapêutico era maior em doentes com TB extra-pulmonar.

Determinantes comportamentais

O grupo dos determinantes comportamentais apresenta, além da relação com a infecção por TB, relação com os resultados do seu tratamento. Hábitos aditivos são reconhecidos como determinantes de resultados terapêuticos desfavoráveis como demonstrado em diferentes estudos.

A Tabela n.º 6 sistematiza os principais resultados da associação entre os factores comportamentais e os resultados terapêuticos no tratamento da TB.

Tabela n.º 6 – Sistematização dos resultados da associação entre factores comportamentais e os resultados terapêuticos

Primeiro autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	Factor comportamental	aOR IC95%
Lackey <i>et al.</i> , 2015	coortes prospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	uso de drogas	4,78 3,05-7,49
Garrido <i>et al.</i> , 2012	coortes	<i>interrupção do tratamento</i>	dependência alcoólica	1,51 1,25-1,84
Orofino <i>et al.</i> , 2012	coortes retrospectivo	cura reduzida	dependência alcoólica	aRR=0,30
Kliiman e Altraja, 2010	coortes retrospectivo	insucesso	dependência alcoólica	3,81 1,97-7,37
Caylà <i>et al.</i> , 2009	prospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	uso de drogas IV	9,51 2,70-33,47
Jakubowiak <i>et al.</i> , 2007	caso-controlo	<i>interrupção do tratamento</i>	dependência alcoólica	1,99 1,04-3,81
Gelmanova <i>et al.</i> , 2007	coortes retrospectivo	não adesão ao tratamento	dependência alcoólica	4,38 1,58-12,60
Bumburidi <i>et al.</i> , 2006	retrospectivo	<i>insucesso</i>	dependência alcoólica	2,1 1,8-2,5
Diel e Niemann, 2003	coortes	<i>interrupção do tratamento</i>	dependência alcoólica	5,96 2,73-13,02
			dependência de drogas IV	5,24 2,14-12,81
Santha <i>et al.</i> , 2002	retrospectivo	<i>abandono, falha e morte</i>	dependência alcoólica	2,2 1,3-3,6
Burman <i>et al.</i> , 1997	retrospectivo	não adesão à TOD	abuso de álcool	3,0 1,2-7,5
Pablos-Méndez <i>et al.</i> , 1997	coortes	não adesão	dependência de drogas IV	3,1 1,6-5,9

Os doentes dependentes de drogas, em particular de drogas IV, revelam-se importantes condicionantes na epidemiologia da TB em países tanto desenvolvidos, como em desenvolvimento, dado contrariarem a redução da incidência desta doença, funcionando como sub-grupos da população. Deiss e colegas (2009) realizaram uma revisão de literatura de estudos que reportaram diferentes condicionantes dos resultados terapêuticos neste grupo particular, salientando-se:

- Maior dificuldade de completarem a avaliação médica (Pilote *et al.*, 1996, Rusen *et al.*, 1999, Brassard *et al.*, 2004 citados por Deiss *et al.*, 2009);
- Maior demora entre o início de sintomas e o início de tratamento (Diez *et al.*, 2004 citado por Deiss *et al.*, 2009), contribuindo para o aumento de transmissão da TB, por fraco conhecimento sobre a doença e os seus sintomas e a relação com o VIH (Salomon *et al.*, 1999 citado por Deiss *et al.*, 2009);
- Atitudes complexas destes doentes, que complicam o início de tratamento por diferentes barreiras aos cuidados de saúde, como a fraca motivação para o tratamento (particularmente em doentes assintomáticos), estilo de vida instável, abuso de álcool e falta de acesso a cuidados de saúde (Mehta *et al.*, 2005 citado por Deiss *et al.*, 2009),

assim como o estigma social ou o medo que podem experienciar associado ao desmame das drogas se hospitalizados (Curtis *et al.*, 1994 citado por Deiss *et al.*, 2009);

- A adesão a longos regimes terapêuticos pode ser bastante problemática em dependentes de drogas (Gelmanova *et al.*, 2007; Wobeser *et al.*, 1999 citado por Deiss *et al.*, 2009).

Também os **fumadores** se apresentam como um grupo de risco.

Reed e colegas (2013) verificaram um aumento estimado no risco de mortalidade para os fumadores *versus* não-fumadores para todas as causas de *morte* e *morte por TB*. A maioria dos doentes neste estudo referiu fumar ≥ 1 maço de cigarros por dia, não tendo sido permitido fumar após recrutamento para o estudo. O risco de *morte* para os doentes diabéticos que também fumavam foi estimado por combinação dos dois riscos (todas as causas de *morte*, HR=4,25; IC95%: 1,06-17,08; *morte por TB*, HR=5,78; IC95%: 1,09-30,56).

Schneider e Novotny (2007) apresentaram resultados de duas meta-análises, onde é relatada a associação entre os fumadores activos e passivos com a mortalidade, a morbilidade e a infecção por TB. Os fumadores apresentam risco acrescido de *morte por TB* (OR estimada ronda 2,0), havendo resultados similares para os fumadores passivos (em especial em crianças em habitações partilhadas com doentes de TB que fumam). Os dados disponíveis sugerem, ainda, que os fumadores, em especial, os fumadores do sexo masculino mostram risco acrescido de menor adesão ao tratamento para a TB (OR=1,8; IC95%: 1,0-3,3), e consequentemente maior risco de *abandono* do tratamento e manutenção de período de contágio. Colocam ainda em risco de infecção para a TB as suas famílias nas suas habitações enquanto fumadores passivos.

Chang, Leung e Tam (2004), em Hong Kong, num estudo de caso-controlo aninhado, recrutaram 102 casos e 306 controlos. Identificaram como factor de risco de *abandono* ou *interrupção* o ser fumador (OR=3,00; IC95%: 1,41-6,39).

Revela-se assim fundamental, no momento do diagnóstico, sinalizar doentes pertencentes a estes grupos de risco, para programas específicos de tratamento.

Determinantes relacionados com o tratamento

É amplamente reconhecido que o tratamento efectivo apresenta um efeito significativo no controlo da TB, dado que o número de casos secundários originados

pelo contacto com um caso infeccioso de TB apresenta-se inversamente correlacionado com a velocidade de conversão do caso primário em não-contagioso (Ziv *et al.*, 2001 citado por Diel e Niemann, 2003).

No entanto, a adesão ao tratamento é tendencialmente fraca, não só, pelo longo período necessário à cura, mas também, pela natureza comportamental de grande parte dos doentes de TB. A fraca adesão estimula a resistência aos antibióticos e não previne o aparecimento de novos casos, tendo sido amplamente testadas diferentes estratégias para aumentar a adesão (Noah, 2006).

Uma das estratégias preconizadas pela WHO, por se verificar como preferencial na prevenção de *interrupção* ou *abandono*, é a **supervisão do tratamento** (TOD) por profissionais de saúde, com observação e registo da toma pelos doentes de cada dose. A auto-administração pelo doente é realizada de forma irregular, dificulta a monitorização do tratamento, e consequentemente atrasa a acção do sistema de saúde contribuindo para o aumento do contágio por TB (WHO, 2010a).

A Tabela n.º 7 sistematiza os principais resultados da associação entre a realização de TOD e os resultados terapêuticos no tratamento da TB.

Tabela n.º 7 – Sistematização dos resultados da associação entre a Toma Observada Directamente e os resultados terapêuticos

Autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	TOD	aOR IC95%
Ananthakrishnan <i>et al.</i> , 2013	coortes retrospectivo	resultados desfavoráveis	TOD na comunidade	aRR: 1,4 1,1-1,9
Bloss <i>et al.</i> , 2012	prospectivo	insucesso no tratamento após 12 meses	sem TOD	73,1 58,9-90,6
Garrido <i>et al.</i> , 2012	caso-controlo aninhado	protector da interrupção do tratamento	TOD	0,72 0,55-0,94
Soares <i>et al.</i> , 2006	longitudinal	sucesso terapêutico	TOD	1,56 1,33-1,82
Jasmer <i>et al.</i> , 2004	coortes	% doentes curados e tratamento completado	TOD <i>versus</i> auto-administração	97,8% <i>versus</i> 88,6%, $p<0.002$

Bloss e colegas (2012) compararam os resultados terapêuticos ao final de 12 meses em três grupos segundo a percentagem de dias em que receberam TOD (>60%; ≤60% e 0%).

Soares e colegas (2006) verificaram que a TOD é um factor estatisticamente associado ao sucesso terapêutico, até quando ajustado ao sexo, idade e resultado da cultura no diagnóstico.

Jasmer e colegas (2004) compararam os resultados terapêuticos de 372 doentes com TBP em São Francisco, Califórnia, em dois grupos: os doentes que realizaram o tratamento por TOD e os doentes que auto-administraram a terapêutica.

No entanto, em diversos países, diferentes factores podem obrigar ao auto-tratamento ou implementação da TOD com variantes na pessoa que realiza a observação, recorrendo a familiares e outros cuidadores.

Aktar e colegas (2011), num estudo de coortes, avaliaram os resultados terapêuticos de doentes sob TOD, comparando dois tipos de supervisão: por uma instituição de saúde (TOD clínica) e por um membro da família (TOD familiar). Foram recrutados 582 doentes, maiores de 15 anos de idade, incluindo casos novos e retratamentos, que iniciaram um tratamento em 11 centros clínicos no Paquistão, zona urbana. A TOD clínica (66%) atingiu o dobro da proporção de doentes curados que a TOD familiar (34%) e em doentes satisfeitos com a atitude dos profissionais de saúde a probabilidade de *cura* foi mais elevada. O que reforça que a TOD é mais do que um procedimento mecânico de administração dos medicamentos aos doentes, constituindo um laço que se estabelece entre o doente e os profissionais, transmitindo o reconhecimento do valor do tratamento.

Anuwatnonthakate e colegas (2008), num estudo de coortes prospectivo, avaliaram diferentes modalidades de TOD no tratamento da TB. Foram observados 8031 casos novos de TBP, distribuídos em três grupos: TOD por um profissional de saúde, por um familiar ou sem supervisão (auto-administração). Os resultados terapêuticos foram avaliados aos dois meses após início do tratamento e no final do tratamento. A TOD por um profissional de saúde, ao final de dois meses de tratamento, mostrou estar associada a melhores resultados terapêuticos, verificando-se que 98% dos doentes não abandonaram o tratamento, comparado com 95% dos doentes com TOD familiar e com 86% dos doentes sem supervisão. No final do tratamento, analisando o resultado terapêutico de *abandono* também se observou melhores resultados quando a TOD é realizada por um profissional de saúde (93%) comparado com 89% dos doentes com TOD familiar (aOR=1,5; IC95%: 1,2-1,9) e com 69% dos doentes sem supervisão (aOR=3,3; IC95%: 2,4-4,5). Estes resultados reforçam a importância da supervisão na redução da *interrupção* ou *abandono*.

Balasubramanian, Oommen e Samuel (2000), num estudo retrospectivo, tinham como objectivo determinar a associação da TOD com os resultados do tratamento. A amostra incluiu 200 casos novos de TB, registados entre 1995 e 1996, numa clínica na Índia que iniciou a implementação da estratégia DOTS. Verificou-se que muitos dos

doentes que foram incluídos no regime DOTS, de facto, não realizavam a TOD, tendo existido diferenças significativas nas taxas de *cura*, *falha terapêutica* e *abandono* entre os doentes que receberam e não receberam TOD. Doentes que não realizaram a TOD apresentaram taxas mais elevadas de *falha terapêutica* e *abandono* do tratamento ($p<0,001$). Estes resultados foram utilizados localmente para melhorar a implementação do programa, com a inclusão de voluntários na comunidade para auxiliar os profissionais de saúde.

Estes resultados foram corroborados por Newell e colegas (2006), num ensaio controlado e aleatorizado no Nepal, tendo-se verificado que as estratégias para a TOD, realizada por familiares (TOD familiar) ou membros da comunidade (TOD comunidade), atingiam as metas internacionais de sucesso desde que cumprissem os requisitos do programa, podendo constituir uma mais-valia no controlo da TB em locais em que a realização de TOD por profissionais de saúde não é viável.

Por outro lado, Ormerod, Horsfield e Green (2002), compararam a TOD com o tratamento auto-administrado, em 205 casos de TBP, num distrito de elevada prevalência e rendimentos no Reino Unido. Os resultados mostraram elevadas taxas de sucesso nos doentes que realizaram a auto-administração do tratamento, o que reforça que a TOD universal pode ser equacionada e passar a ser selectiva em locais onde habitualmente as taxas de sucesso são superiores a 90% segundo Morse (1996 citado por Ormerod, Horsfield e Green, 2002).

Outros investigadores também não verificaram qualquer impacte da TOD no sucesso. Walley e colegas (2001), num ensaio controlado, avaliaram a eficácia de diferentes variantes de toma da medicação. Foram incluídos 497 adultos, casos novos de TBP, divididos aleatoriamente em três grupos. As taxas de *cura/tratamento completado* foram de 67%, 62% e 65%, respectivamente, para TOD por profissionais de saúde ($n=170$), TOD familiar ($n=165$) e auto-administração ($n=162$). Não se verificaram diferenças significativas entre a auto-administração e TOD por profissionais de saúde ($p=0,73$) ou TOD familiar ($p=0,23$).

Também Pungrassami e colegas (2002) verificaram que a TOD não tinha tido um impacte positivo no sucesso terapêutico no final do tratamento, num estudo de seguimento de 411 casos novos de TBP, realizado em 24 distritos na Tailândia, tendo ainda observado que a realização efectiva de TOD é significativamente diferente da programação de TOD na consulta de diagnóstico.

Recentemente, Karumbi e Garner (2015) realizaram uma revisão sistemática de 11 ensaios controlados aleatorizados que incluíram 5662 participantes, para

comparação da TOD com o tratamento auto-administrado e outras formas de TOD. Observaram que a taxa de *cura* da TB (intervalo 41%-67%) e a taxa de *tratamento completado* (intervalo 59%-78%) foi baixa em doentes que realizaram a auto-administração, não tendo, no entanto, a TOD apresentado melhorias substanciais (*cura*: RR=1,08; IC95%: 0,91-1,27, cinco ensaios, 1645 doentes, evidência moderada; *tratamento completado*: RR=1,07; IC95%: 0,96-1,19, seis ensaios, 1839 participantes, evidência moderada). Na comparação da TOD em casa por familiares ou membros da comunidade *versus* a TOD por profissionais de saúde em instituições de saúde também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para a taxa de *cura* e *tratamento completado* (*cura*: RR=1,02; IC95%: 0,88-1,18, quatro ensaios, 1556 participantes, evidência moderada; *tratamento completado*: RR=1,04; IC95%: 0,91-1,17, três ensaios, 1029 participantes, evidência moderada), nem na comparação da TOD por familiares *versus* TOD por membros da comunidade (*cura*: RR=1,02; IC95%: 0,86-1,21, evidência moderada; *tratamento completado*: RR=1,05; IC95%: 0,90-1,22, fraca evidência; dois ensaios, 1493 participantes).

Resultado favorável ao tratamento de proximidade com os doentes quando comparado com a TOD em instituições de saúde, foi observado por Connolly, Davies e Wilkinson (1999) que identificaram como factor associado à *interrupção* do tratamento a supervisão do tratamento na clínica local quando comparado com acompanhamento por um membro da comunidade (OR=1,9; IC95%: 1,4-2,6). Neste caso corresponderam a mulheres treinadas nas áreas da prevenção da doença e promoção da saúde, empregadas para trabalhar a tempo parcial pela autoridade local, e que supervisionavam os mais idosos e as crianças.

A combinação da TOD e outros métodos de intervenção positiva, demonstraram-se, por outro lado, favoráveis a resultados de sucesso. Awaisu e colegas (2011), num estudo de intervenção prospectivo controlado não aleatorizado, SCIDOTS *project*, pretendeu avaliar o impacto de combinar a intervenção da cessação tabágica (no inglês, SCI) à estratégia convencional de TOD de curta duração (no inglês, DOTS) nas taxas de abstinência de fumar e nos resultados terapêuticos no tratamento da TB. O estudo foi realizado em cinco clínicas em diferentes distritos na Malásia. A amostra incluiu fumadores (auto-reporte na consulta) recentemente diagnosticados com TB, divididos em dois grupos DOTS e SCIDOTS (combinação dos dois). O regime terapêutico para a maioria dos doentes compreendeu a combinação EHRZ diariamente durante dois meses, seguido de HR (duas vezes por semana) durante quatro meses (em mais de 70% dos participantes). Ao final de dois meses de tratamento a proporção de doentes com baciloscopia positiva em ambos os grupos

diminuiu drasticamente não se observando diferenças significativas entre eles. Por outro lado, ao final dos seis meses de regime TOD, o grupo SCIDOTS apresentou resultados significativamente mais elevados de conversão da baciloscopia do que o grupo DOTS (100% *versus* 93,9%, $p=0,043$). Já a taxa de *abandono* do tratamento foi mais elevada no grupo DOTS, sendo ao final dos seis meses estatisticamente mais elevada (15,2% *versus* 2,5%, $p=0,031$). O presente estudo sublinha o potencial benefício da combinação da intervenção cessação tabágica com a TOD na melhoria dos resultados terapêuticos em TB.

Importa reforçar que a supervisão da toma da medicação foi introduzida pelos especialistas nos anos 1950. Desde essa altura foram desenvolvidos diferentes programas TOD, o que culminou na estratégia DOTS da WHO. Os diferentes *inputs* adoptados foram avaliados por Volmink, Matchaba e Garner (2000), numa revisão dos diferentes programas tendo sido verificada a sua relação com a eficácia na adesão ao tratamento. Nos 111 estudos analisados foram identificados diferentes intervenções, além da TOD, centradas no doente, nos profissionais e outras. Alguns dos exemplos citados incluem o fornecimento gratuito de comida, roupa e transporte (11 programas), relação amigável entre os doentes e os profissionais de saúde (14 programas), intervenções intensivas e personalizadas de forma a motivar os profissionais de saúde (15 programas), escolha do profissional e ênfase na conveniência do doente (1 programa), financiamento externo (15 programas), educação para a saúde (1 programa) e até a oferta de cigarros (1 programa). Como principal limitação deste estudo pode apontar-se a complexidade e variedade dos programas e a sua descrição de forma sumária dado que o foco dos autores se centrava na TOD como um elemento-chave na promoção da adesão.

Outros aspectos relacionados com o tratamento incluíram a relação com o sucesso terapêutico.

Bao e colegas (2007) identificaram a adesão dos doentes ao tratamento como positivamente associados ao sucesso terapêutico no tratamento da TB, reforçando que para este aumento há vantagem em implementar determinadas medidas, como a divulgação de vídeos, workshops, publicações de forma a educar a população e aumentar o conhecimento sobre o tratamento da TB. O responsável pela dispensa da medicação e TOD é uma peça fundamental para garantir a adesão utilizando a comunicação com os doentes para esclarecimento do uso dos medicamentos.

Baussano e colegas (2008) observaram que o tratamento realizado próximo da realidade do doente, “fora” do circuito do serviço de saúde, demonstrou ser igualmente

protector do sucesso (aOR=0,2; IC95%: 0,16-0,26). Também Xu e colegas (2010) relacionam o sucesso com as visitas domiciliárias ($p<0,01$) e a supervisão do tratamento por profissionais de saúde ($p<0,05$).

Outros autores estudaram a relação da **duração e tipo de regime terapêutico** instituído com os resultados terapêuticos.

Alobu e colegas (2014) observaram uma elevada taxa de *abandono* durante os primeiros meses de tratamento que geralmente foi decrescendo em cada mês consecutivo. De um total de 1668 doentes com TB, 157 abandonaram o tratamento durante o primeiro (10,2%) e segundo mês (25,5%). Observaram ainda valores de *abandono* mais elevados nos primeiros dois meses em doentes que realizavam o regime de seis meses de tratamento (45%) comparativamente com oito meses de tratamento (29,9%). No entanto, a análise múltipla mostrou como factor de *interrupção* do tratamento a duração do regime terapêutico de oito meses (aOR=1,6; IC95%: 1,1-2,2), entre outros factores.

Jindani, Nunn e Enarson (2004), num ensaio clínico aleatorizado, compararam resultados dos regimes terapêuticos preconizados pela WHO. 1355 casos novos de TBP, com idade entre os 15 e os 65 anos, foram atribuídos a um de três regimes: (i) toma diária durante dois meses de EHRZ seguidos de seis meses com HE (2EHRZ/6HE), (ii) o mesmo esquema mas com três tomas semanais na fase inicial (2(EHRZ)₃/6HE) ou (iii) um esquema de seis meses com o esquema habitual (2EHRZ/4HR). No final do tratamento a proporção de resultados desfavoráveis (*falha terapêutica* durante o tratamento ou *recaída* após final do tratamento) foram de 10% para o regime 2EHRZ/6HE, 14% para 2(EHRZ)₃/6HE e 5% para o 2EHRZ/4HR, verificando-se piores resultados nos dois regimes de oito meses quando comparados com o clássico regime dos seis meses.

Bloss e colegas (2012) verificaram associação do sucesso com a realização do regime terapêutico preconizado pela WHO (aOR=0,7; IC95%: 0,6-0,8).

Orofino e colegas (2012), num estudo de coortes retrospectivo analisaram os resultados de tratamento da TB e seus determinantes em 311 casos de TB, incluindo o recurso a regimes terapêuticos diferentes. Observaram taxas de *cura*, de *interrupção ou abandono*, de *morte* e de *falha terapêutica* de, respectivamente, 72%, 19%, 6% e 2%. Verificaram que a probabilidade de cura era mais reduzida com o regime SE e ofloxacina (RRa=0,32), a co-infecção TB/VIH sem tratamento antirretroviral (RRa=0,36) e o regime EHRZ (RRa=0,58). Quanto aos potenciais preditores da morte, relacionavam-se com o esquema SE e ofloxacina (RR=11,43), a co-infecção TB/VIH

sem tratamento antirretroviral (RR=9,64), a forma clínica disseminada (RR=9,09) e a ausência de confirmação bacteriológica (RR=4,00).

O regime terapêutico que incluiu HREouS durante 54 dias e HR durante pelo menos oito meses foi identificado como um factor estatisticamente associado a resultados de insucesso (OR=5,92; IC95%: 2,61-13,44), exceptuando-se a *morte* (Vasankari *et al.*, 2007), quando comparado com o regime *standard* (HRZ durante 54 dias e HR durante pelo menos cinco meses e meio). Foram ainda observados como factores de insucesso, interrupções no tratamento (OR=3,46; IC95%: 1,92-6,27) e a especialidade do médico que determinava o final do tratamento, quando diferente da pneumológica (OR=6,89; IC95%: 1,66-28,59).

Este facto foi corroborado por Chung, Chang e Yang (2007) que observaram como factores associados ao sucesso: os doentes tratados em instituições de especialidade pneumológica (OR=5,41 IC95%: 1,61-18,18), os doentes tratados por médicos pneumologistas (OR=1,93 IC95%: 1,17-3,17) e doentes a realizar TOD (OR=1,76 IC95%: 1,10-2,80).

Quanto à interrupção do tratamento identificado como factor por Chung, Chang e Yang (2007), exemplifica a dificuldade do estudo nesta área, pela multiplicidade de abordagens dos investigadores verificada, igualmente, em outros estudos, em que um resultado terapêutico é considerado em si um factor de insucesso.

Chang, Leung e Tam (2004) identificaram que o abandono em tratamentos anteriores (OR=6,23; IC95%: 1,95-19,91), desconhecimento de adesão inicial (OR=6,59; IC95%: 3,47-12,49) e os efeitos secundários do tratamento (OR=13,30; IC95%: 3,23-54,79) contribuíam para o *abandono* ou *interrupção* do tratamento, tendo, no entanto, a hospitalização subsequente revelando-se como factor protector (OR=0,27; IC95%: 0,11-0,67).

Sawadogo e colegas (2015) observaram igualmente a existência de associação entre o insucesso terapêutico e o uso de medicamentos à base de plantas (OR=2,97; IC95%: 1,12-7,85).

A toma de **suplementos durante o tratamento** da TB também foi também avaliada, pela relação entre o insucesso e as deficiências de micronutrientes nestes doentes (Rwangabwoba *et al.*, 1998, Karyadi *et al.*, 2000, 2002, van Lettow *et al.*, 2003, Mugusi *et al.*, 2003 citados por Range *et al.*, 2005).

De forma a avaliar o efeito da suplementação de zinco e outros micronutrientes na conversão do resultado da baciloscopia, foi realizado um ensaio controlado aleatorizado duplamente cego, na Tanzânia. A par do regime terapêutico para a TB,

foram administrados diariamente dois comprimidos que continham zinco ou placebo e multi-micronutrientes ou placebo. A avaliação foi realizada às 2, 4 e 8 semanas. Foram incluídos no ensaio 499 doentes de TBP, maiores de 15 anos de idade. Não se verificaram efeitos significativos na conversão da cultura e a suplementação de zinco ou outros micronutrientes, havendo, no entanto, aumento de peso em doentes que realizaram a suplementação com multi-micronutrientes (ganho de 0,78 kg; IC95%: 0,12-1,43, $p=0,02$) demonstrado por Range e colegas (2005).

Também Visser e colegas (2011) estudaram o efeito da suplementação nos resultados terapêuticos em doentes com TBP na África do Sul, num ensaio controlado em unidades de cuidados primários. Os participantes maiores de 18 anos de idade foram divididos aleatoriamente em dois grupos: suplementação de retinol e zinco e placebo. Às oito semanas de tratamento não foram verificadas diferenças nos resultados de tratamento entre os dois grupos. Observou-se, no entanto, aumento de peso, ainda que essa diferença não tenha sido significativa ($2,3\pm 3,5\text{Kg}$ e $2,2\pm 2,4\text{Kg}$, $p=0,68$, respectivamente para os grupos com micronutrientes e com placebo).

Estes resultados foram corroborados por outros investigadores numa revisão sistemática de 23 ensaios controlados e aleatorizados que incluíram 6842 participantes. Foi avaliada o efeito da toma de suplementos de macro e micronutrientes durante o tratamento nos resultados terapêuticos. Não foi possível avaliar benefícios na *cura*, no *tratamento completado* ou na *morte*. Observaram-se, no entanto, ganhos no peso corporal quando se suplementava com produtos nutricionais de elevada energia (evidência moderada). A suplementação com micronutrientes apresentou reduzido ou nenhum efeito na proporção de doentes que mantinham baciloscopia positiva durante as primeiras oito semanas de tratamento (fraca evidência), não tendo provavelmente qualquer efeito sobre o ganho de peso corporal (evidência moderada). Os níveis plasmáticos de vitamina A pareciam aumentar após o início do tratamento independentemente da suplementação. Pelo contrário, os níveis plasmáticos de zinco, vitaminas D e E e selénio mostraram melhorias quando a suplementação era realizada na fase inicial de tratamento da TB, não tendo sido demonstrado, no entanto, um benefício nos resultados terapêuticos (Sinclair *et al.*, 2011).

Além da TOD, do regime terapêutico instituído e da toma de suplementos foram identificados outros factores relacionados com o tratamento, para categorias específicas como a *interrupção* ou *abandono*. Eles constituem um desafio nos programas de controlo da TB, por aumentarem o risco de resistências aos antibióticos

antituberculosos, de recaída ou morte, e pelo facto de prolongarem a infecciosidade nos doentes e o risco de retratamentos.

Finlay e colegas (2012), num estudo de caso-controlo retrospectivo, analisaram 1164 doentes com TB (232 casos e 932 controlos) em oito províncias da África do Sul. Identificaram factores de risco de *interrupção* ou *abandono* por dois ou mais meses durante o tratamento, que incluíram factores relacionados com o tratamento em casos novos e retratamentos, como a fraca atitude do profissional de saúde (casos novos, aOR=2,1; IC95%: 1,1-4,4; retratamentos, aOR=12,0; IC95%: 2,2-66,0), mudar de residência durante o tratamento (casos novos, aOR=2,0; IC95%: 1,1-3,7; retratamentos, aOR=3,4; IC95%: 1,1-9,9), educação não formal (casos novos, aOR=2,3; IC95%: 1,2-4,2), vergonha de estar doente (casos novos, aOR=2,0; IC95%: 1,3-3,0), aconselhamento inadequado sobre o tratamento (casos novos, aOR=1,9; IC95%: 1,2-2,8), beber álcool durante o tratamento (casos novos, aOR=1,9; IC95%: 1,2-3,0), consulta de um curandeiro local (casos novos, aOR=1,9; IC95%: 1,1-3,4), sentirem-se melhores (retratamentos, aOR=21,0; IC95%: 5,2-84,0).

Shargie e Lindtjørn (2007) num estudo prospectivo aplicaram um questionário estruturado para determinar os factores preditivos de risco de interrupção do tratamento em doentes com TBP, no sul da Etiópia. Dos 404 doentes que iniciaram tratamento, 81 interromperam o tratamento, existindo associação com os factores: idade ≥ 25 anos (aHR=1,71; IC95%: 1,09-2,68), a necessidade de utilizar transporte público para a toma da medicação (aHR=1,71; IC95%: 1,09-2,68) e a distância a pé até ao centro de tratamento superior a 2h (aHR=2,97; IC95%: 1,91-4,62). Outras razões indicadas (questão aberta) foram, por exemplo, sentir-se melhor e não necessitar de mais medicamentos (25,7%), pensar que tinha completado o tratamento (14,9%), não sentir melhorias (6,7%), não tolerar a medicação (6,7%), a insatisfação com os profissionais de saúde (1,4%) e a elevada distância entre a clínica e o lar (28,4%).

Viver a 10 ou mais minutos do centro de tratamento (OR=2,70; IC95%: 1,25-5,84) e nunca ter usado os serviços do centro de tratamento (OR=2,46; IC95%: 1,16-5,22), foram também relacionados estatisticamente com elevada percentagem da toma parcial do tratamento (Mateus-Solarte e Carvajal-Barona, 2008).

Singla e colegas (2009) observaram as interrupções no tratamento (aOR=2,0; IC95%: 1,0-3,9) como factor associado à *falha terapêutica*. Outro bom exemplo que corrobora a complexidade do estudo na área, em que um resultado terapêutico é considerado um factor de insucesso.

Quanto aos **retratamentos**, doentes que realizaram a toma por um mês ou mais no passado, constituem outro desafio aos serviços de controlo da TB, na medida, em que requerem tratamentos mais longos (8 a 9 meses) e no mínimo cinco medicamentos de primeira-linha (WHO, 2003; Ottmani *et al.*, 2006; Rusen, 2009), e estão frequentemente associados a resultados de insucesso (Tabela n.º 8).

Tabela n.º 8 – Sistematização dos resultados da associação entre a história de tratamento anterior e os resultados terapêuticos

Autor, ano	Tipo de estudo	Resultado terapêutico	aOR IC95%
Gadoev <i>et al.</i> , 2015	coortes retrospectivo	<i>morte</i>	1,7 1,5-1,8
		<i>interrupção</i>	1,8 1,7-1,9
		<i>falha terapêutica</i>	1,7 1,5-1,8
Peltzer e Louw, 2014	prospectivo	<i>falha terapêutica, morte e interrupção</i>	1,61 1,15-2,26
Ananthakrishnan <i>et al.</i> , 2013	coortes retrospectivo	resultados desfavoráveis	aRR: 2,5 1,9-3,2
Antoine e Che, 2013	coortes	potenciais resultados desfavoráveis	2,0 1,2-3,1
Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012	retrospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	2,00 1,37-2,92
Finlay <i>et al.</i> , 2012	caso-controlo retrospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	6,4 2,9-14,0
Garrido <i>et al.</i> , 2012	caso-controlo aninhado	<i>interrupção do tratamento</i>	3,20 2,25-4,57
Kliiman e Altraja, 2010	coortes retrospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	2,79 1,40-5,57
Caylà <i>et al.</i> , 2009	prospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	2,80 1,29-6,08
Anunnatsiri, Wank e Chetchotisakd, 2005	retrospectivo	<i>falha terapêutica/morte</i>	9,7 1,6-59,1
Santha <i>et al.</i> , 2002	retrospectivo	<i>interrupção ou abandono</i>	2,8 1,6-4,9
		<i>falha terapêutica/morte</i>	3,3 1,5-7,0
		elevadas taxas de <i>abandono</i>	4,3 2,5-7,4

Também Bashour e Mamaree (2003), além dos factores sociodemográficos apresentados anteriormente, identificaram como determinantes de insucesso: a não adesão ao controlo pela baciloscopia (aRR=9,8; IC95%: 3,9-24,8) ou ao tratamento nas fases inicial (aRR=2,6; IC95%: 1,1-6,1) e de manutenção (aRR=10,8; IC95%: 4,1-29,0). Também Santha e colegas (2002) associaram o tratamento irregular (aOR=4,3; IC95%: 2,5-7,4) a elevadas taxas de *abandono*.

Promover a adesão através de uma abordagem centrada no doente é provavelmente mais eficaz na prevenção da *interrupção* do tratamento do que disponibilizar recursos na procura de doentes que virão, por fim, a abandoná-lo. Relembrando as recomendações da WHO salientam-se medidas como (WHO, 2010a):

- Tempo suficiente na consulta para esclarecimentos de todas as dúvidas do doente relativas à doença, seu tratamento e principais problemas que a podem causar;
- Presença da família ou alguém designado para o acompanhamento do doente, demonstrando-se a necessidade da toma regular e completa do tratamento;
- Identificação da morada do doente ou de outros familiares, bem como a existência de consulta antes de uma potencial mudança da morada é fundamental para reduzir o número de doentes perdidos no *follow-up*;
- Reavaliação das necessidades do doente no final da fase inicial do tratamento, identificando-se potenciais factores que afectem a fase de continuação deste, discussão das alterações ao regime terapêutico instituído e preocupações inerentes.

Importa assim, a descentralização do paradigma dominante de tentar controlar o doente e passar a um que se concentre no desenvolvimento de sistemas de saúde que respondam às suas necessidades de saúde, ajudando-os a escolher a melhor e mais efectiva forma de completar o tratamento.

3. Relevância dos modelos preditivos de risco e da epidemiologia espacial em Saúde

O mundo está longe de ser linear, mostrando-se cada vez mais rápido e complexo. A tomada de decisões, num mundo ou num ambiente complexo, em que as decisões tomadas são influenciadas e influenciarão as decisões de outros, revela a necessidade de melhor compreender essa complexidade. Para determinado fenómeno existem factores que o poderão afectar positiva ou negativamente. Importa pois identificá-los e conhecer a relação entre eles e o fenómeno em estudo e com base nesse conhecimento realizar uma “aproximação” ao futuro.

A modelação estatística é uma ferramenta útil no desenvolvimento e validação de teorias segundo modelos que podem ser explicativos, preditivos e descritivos (Shmueli, 2010).

Os modelos explicativos e preditivos permitem, em diferentes áreas do conhecimento, identificar as variáveis que poderão explicar um determinado evento e, a partir delas, estimar a probabilidade desse evento ocorrer numa situação futura (Dickey, 2012). Na modelação explicativa, são testadas hipóteses causais a partir de um constructo teórico (Shmueli, 2010). A modelação preditiva é um processo analítico que gera um modelo estatístico de um comportamento futuro, preocupando-se com a previsão de probabilidades e tendências (Shmueli, 2010; Dickey, 2012).

Em Saúde, esta previsão tem especial relevância, dado constituir uma área sensível que lida directamente com a vida humana, com a melhoria da qualidade de vida e a segurança do doente, e também porque os recursos sendo escassos devem ser utilizados da melhor forma possível.

Nos últimos 20 anos, diversos modelos preditivos foram desenvolvidos em diferentes áreas da saúde para, a título de exemplo, estimar o risco de morrer por doença cardiovascular (Pocock *et al.*, 2001), estimar o risco de sobrevivência a um ataque cardíaco (Pocock *et al.*, 2013) ou para uso em doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (Dijk *et al.*, 2011).

Para a TB foram igualmente desenvolvidos e validados *scores* preditivos para: (i) a instituição de medidas preventivas de transmissão aérea da doença em doentes com suspeita de TB (Rakoczy, Cohen e Nguyen, 2008); (ii) classificação da severidade dos resultados radiológicos de forma a predizer a resposta ao tratamento em doentes com TBP (Ralph *et al.*, 2010); (iii) estratificar o risco de TB-MR em doentes com TBP (Martínez *et al.*, 2010); (iv) avaliar os factores de risco de desenvolver pneumonia adquirida na comunidade por *M. tuberculosis*, de entre os 22 factores preditores do *Centers for Disease Control and Prevention* (Cavallazzi *et al.*, 2014).

De uma forma geral, a utilização de um modelo preditivo em Saúde é relevante porque permite (Allen, 2013):

- Estimar o risco de insucesso terapêutico específico para cada doente, como função dos factores encontrados;
- Fundamentar, melhor e mais atempadamente, as opções farmacológicas e de seguimento adequadas a cada caso;
- Decidir melhor quanto à frequência, modalidade e intensidade da monitorização do caso baseada no risco individual;
- Adequar, em cada situação individual, as decisões quanto à comunicação entre os profissionais de saúde e o doente;
- Agrupar doentes de acordo com as afinidades que tenham quanto às suas exposições a determinantes, o que facilita acções em comum e mais eficientes (*e.g.*, visando reforçar a adesão à terapêutica ou a resiliência aos efeitos secundários dos medicamentos).

Estas vantagens poderão ser igualmente úteis na problemática do insucesso terapêutico na TB. No âmbito de modelos preditivos de resultados terapêuticos em TB salientam-se os trabalhos de Rodrigo e colegas (2012) que obtiveram um sistema

preditivo para o resultado de *interrupção* ou *abandono* em doentes com TB; e, num contexto similar ao da presente investigação, Baussano e colegas (2008) que desenvolveram um modelo preditivo de resultados terapêuticos desfavoráveis em doentes com TBP numa área de baixa incidência.

Aliada à multiplicidade e interactividade dos determinantes em saúde, enquanto factores que condicionam um evento, importa destacar uma outra componente, igualmente relevante em Epidemiologia, nomeadamente, o estudo do tempo, do lugar e da população.

A consciência da importância do tempo e do espaço em Saúde remonta a Hipócrates, sendo transversal à Epidemiologia como ciência. Pode ser observada na caracterização de eventos em saúde, em que devem ser considerados a pessoa, o lugar e o tempo (Gerstman, 2003 citado por Meliker e Sloan, 2011) e na própria raiz da palavra, do grego *epi* (sobre ou acima) + *demos* (pessoas) + *logos* (estudo de), que inclui a população (CDC, 2012b).

A Epidemiologia estuda um grande número de factores que condicionam o estado de saúde, com a finalidade de aprofundar o conhecimento já existente sobre a frequência e a distribuição dos determinantes na população, sendo a investigação dos determinantes em saúde fundamental para um conhecimento actual, relevante e que promova uma opção crítica e fundamentada por parte dos decisores (Beaglehole, Bonita, Kjellström, 2006).

A epidemiologia espacial constitui um dos ramos da Epidemiologia, sendo uma ciência que estuda as disparidades geográficas em Saúde (Nunes, 2011). No âmbito da Saúde Pública, a descrição e análise de dados geo-referenciados auxiliam na compreensão da história natural e da distribuição espacial dos fenómenos de saúde, permitindo uma maior precisão e segurança da intervenção, e consequentemente uma maior efectividade (Nunes *et al.*, 2008). Decorre da longa tradição em Epidemiologia de se estudar a distribuição geográfica e temporal das doenças ou dos seus determinantes. Das três possíveis abordagens principais interrelacionadas pode recorrer ao: (i) mapeamento dos determinantes do evento em estudo, (ii) estudo de correlações geográficas e (iii) *clustering*, ou aglomeração, espaço-temporal (Elliott e Wartenberg, 2004 citados por Nunes *et al.*, 2008; Meliker e Sloan, 2011).

O *clustering* espaço-temporal permite a interpretação, de uma forma rigorosa e consistente através de processos estocásticos, da possível heterogeneidade da distribuição no espaço e no tempo de um fenómeno, não sofrendo artefactos de uma representação gráfica convencional (Nunes *et al.*, 2008). Neste contexto, um *cluster*

espácio-temporal pode ser definido como uma agregação não habitual e inesperada de eventos que surgem agrupados no espaço e no tempo, simultaneamente (Nunes *et al.*, 2008).

Como exemplos nesta área referem-se os estudos de identificação de *clusters* espaço-temporais de diferentes doenças, como a giardíase no Canadá (Odoi *et al.*, 2004), dengue na Tailândia (Mammen *et al.*, 2008), o vírus do West Nile nos Estados Unidos (Sugumaran, Larson e DeGroote, 2009) ou a hepatite A em Espanha (Gomez-Barroso *et al.*, 2012 citado por Gomez-Barroso *et al.*, 2013).

No contexto específico da TB, o *clustering* espaço-temporal foi igualmente aplicado em estudos da sua incidência (Tiwari *et al.*, 2006; Nunes *et al.*, 2007; Onozuka *et al.*, 2007; Touray *et al.*, 2010; Quijano *et al.*, 2001 citado por Gomez-Barroso *et al.*, 2013), podendo ser ainda utilizado em outros fenómenos em Saúde.

O estudo ecológico, um tipo de estudo clássico da epidemiologia espacial, é definido como o estudo em que a unidade de observação é colectiva, agrupando pessoas referidas a coordenadas geotemporais comuns, e não constituída por pessoas ao nível individual (Nunes, 2011). Estes, de modo a formular hipóteses sobre possíveis causas de um evento, medem, em diferentes populações ou grupos, a presença de determinados factores e comparam-no com a ocorrência de um evento (Morgenstern, 2008). Referem-se alguns exemplos da análise ecológica em TB, no estudo da doença e seus determinantes:

(i) Ploubidis e colegas (2012) realizaram um estudo prospectivo ao nível europeu para investigação da associação da incidência e prevalência da TB e factores como o produto interno bruto, o nível de igualitarismo, a taxa de migração, os estilos de vida em saúde e o capital social, ao longo de um período de 10 anos. Tendo obtido resultados que poderão constituir uma ferramenta útil de previsão no nível de epidemia de TB na Região Europeia da WHO, no que diz respeito às mudanças sócio-económicas;

(ii) Braga, Conceição e Trajman (2013), num estudo ecológico, utilizaram dados da Base de Notificação Brasileira de casos de TB para avaliar os factores associados ao tempo de implementação de um novo regime terapêutico em casos novos de TB, tendo os municípios como unidade de análise;

(iii) Ferraz e Valente (2014), num estudo ecológico no Mato Grosso do Sul, analisaram casos notificados de TBP segundo diferentes variáveis de interesse da população, de forma a melhorar e implementar medidas efectivas para controlo da TB;

(iv) Huyen e colegas (2016) recorreram a dados do Programa Nacional de TB do Vietname, para complementar a abordagem de estudo de coortes retrospectivo com uma abordagem ecológica de forma descrever a relação entre o teste de VIH, a profilaxia com cotrimoxazol e a terapêutica antiretroviral e os resultados terapêuticos em doentes co-infectados TB/VIH ao nível nacional; e ainda determinar a associação entre as características demográficas e clínicas em doentes co-infectados TB/VIH e resultados terapêuticos desfavoráveis;

(v) no contexto Português, Couceiro, Santana e Nunes (2011) através do estudo ecológico (ao nível do município) observaram em algumas áreas um aumento das taxas de incidência da TB, nas quais se verificou elevada proporção de factores na população como o VIH, a reclusão, os alojamentos sobrelotados, o desemprego e a imigração.

Na conclusão deste capítulo, verifica-se que os resultados dos diferentes estudos apresentados sugerem grande multiplicidade, abrangência e uma intrincada interligação dos factores envolvidos no insucesso ou sucesso do tratamento da TB, não se destacando um factor de eleição.

A tentativa de os organizar resultou na separação por classes segundo a sua natureza, suficientemente complementares e autónomas para uma investigação frutuosa. O esforço foi, por vezes inglório, - como é o caso da adesão do doente ao plano terapêutico, que simultaneamente se relaciona com comportamentos do doente, com o desempenho dos serviços e com o próprio tratamento - , mas ajudou a sistematizar e organizar o quadro conceptual nesta área.

Empreender na identificação dos factores determinantes do insucesso terapêutico em Portugal revela-se fundamental, não só para o Programa Nacional para a TB e para os decisores clínicos nesta área, mas também para a comunidade científica em geral.

CAPÍTULO II – PERTINÊNCIA, FINALIDADE E OBJECTIVOS

CAPÍTULO II – PERTINÊNCIA, FINALIDADE E OBJECTIVOS

1. Pertinência e finalidade

A TB, uma das doenças mais antigas a assolar a Humanidade, constitui ainda um problema de saúde não controlado na população mundial. As conquistas realizadas nas últimas décadas estão longe de assegurar a eliminação da doença, apesar dos progressos na área do diagnóstico e do tratamento. Os países mais pobres são os mais afectados, e entre todos os países, igualmente os mais desfavorecidos contribuem de uma forma mais determinante para o aumento do peso da doença (WHO, 2014a).

A crise financeira que perdura na Europa desde 2008 tem apresentado ameaças para a saúde. Apesar dos aumentos na taxa de suicídios e diminuição nos acidentes rodoviários terem sido antecipados, as consequências das doenças infecciosas não o foram. Países como a Grécia, Espanha e Portugal verificaram que os suicídios e as doenças infecciosas se tornaram mais comuns, perspectivando-se uma relação com os períodos de recessão na economia, a adopção de medidas de austeridade e consequente pressão nos sistemas de saúde e também nos sistemas de apoio social (Karanikolos *et al.*, 2013).

Atendendo a estes factos, o controlo da TB apresenta uma importância acrescida, sendo necessário acentuar o foco nos dois pilares que permitem a contenção da doença: aumentar o diagnóstico precoce e o sucesso do tratamento, particularmente nos casos pulmonares, que são a maioria. Assim, o presente estudo pretende contribuir, à escala populacional, para o progresso na área do tratamento.

Na perspectiva da Saúde Pública, o objectivo do tratamento é particularmente centrado na cura do doente bacilífero, quase sempre pulmonar, tornando-o rapidamente não contagioso. A WHO, na sua estratégia global de controlo da TB, estabeleceu uma meta para o sucesso terapêutico (85%) em doentes com baciloscopia positiva da expectoração, valor que Portugal atingiu em 2005. Porém, sempre que se aprofunda o conhecimento nesta área, verifica-se uma grande heterogeneidade geográfica da incidência no País (Nunes, 2007; Nunes *et al.*, 2008), acentuada assimetria na distribuição espacial dos factores de risco da doença (Couceiro, Santana e Nunes, 2011) e também quanto à taxa de sucesso terapêutico por distrito em Portugal Continental (Mendes, 2010).

Com base nestes factos, considerou-se pertinente direccionar a investigação para o insucesso terapêutico em doentes com TBP (forma da doença que, na prática, detém o exclusivo do contágio de pessoas vulneráveis), dado que em Saúde Pública é prioritário intervir nas situações susceptíveis de melhoria. E no âmbito do insucesso, identificar os seus determinantes, tendo em conta a variabilidade espacial, de forma a possibilitar aos decisores a adopção de medidas de acordo com necessidades locais.

A revisão da literatura efectuada permitiu apurar determinantes relacionados com diferentes dimensões que condicionam o resultado terapêutico, sendo a exposição do doente a alguns destes passível de ser modificada em tempo útil.

As combinações destes determinantes originarão diferentes resultados (*outcomes*), implicando abordagens distintas e adaptadas no seguimento dos diversos casos de TBP. Portanto, a disponibilidade de um modelo com capacidade preditiva para o resultado de um doente, logo na consulta para diagnóstico da doença e admissão ao sistema de vigilância, constituirá um importante avanço, em virtude dos ganhos de várias naturezas para todos os intervenientes no processo do tratamento (Figura n.º 6). Mesmo quando a exposição aos determinantes não for modificável, a sua sinalização permitirá personalizar o modo de seguimento, com vista a um melhor resultado.

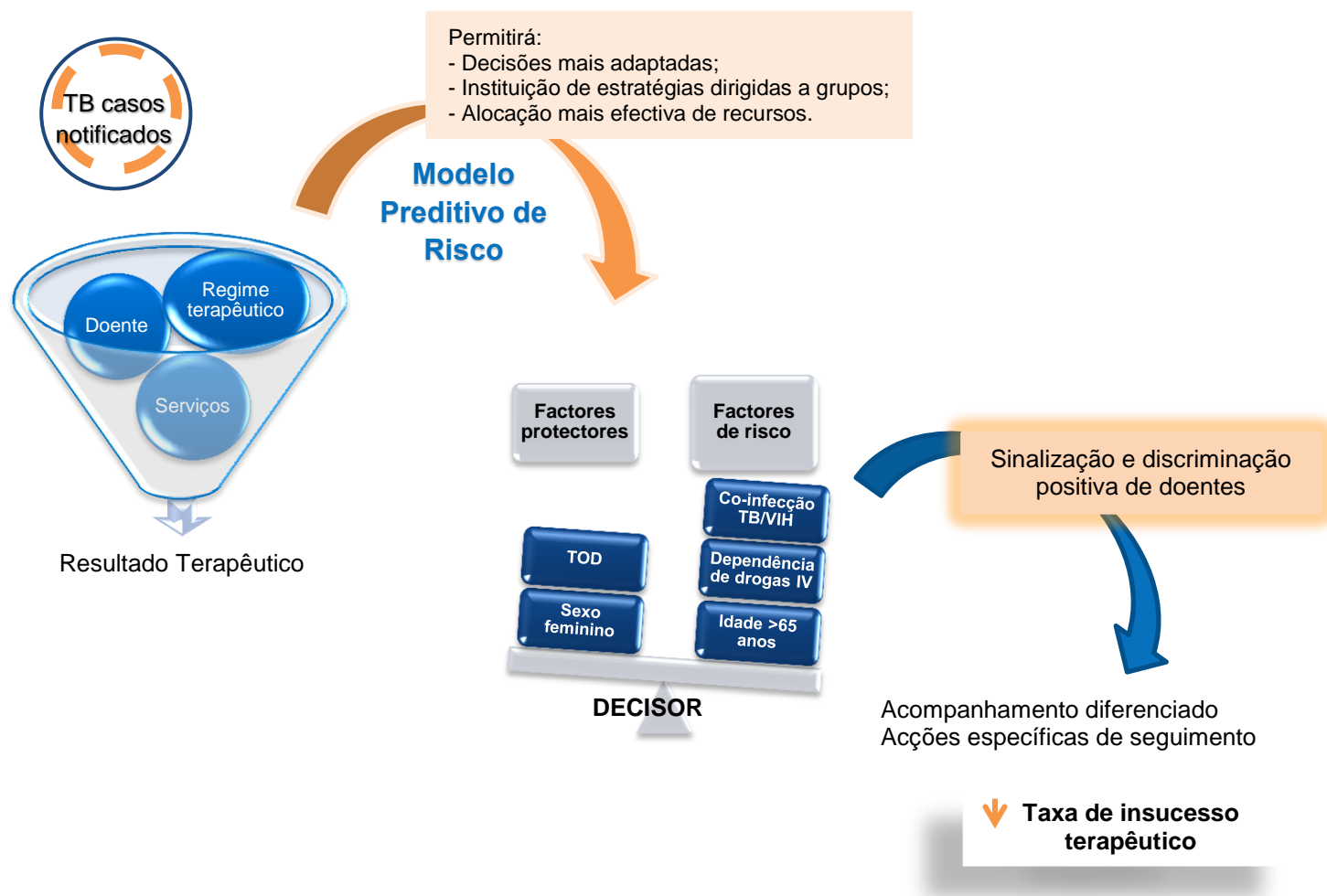


Figura n.º 6 – Ilustração do interesse e uso de um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico

Neste contexto, colocou-se a seguinte pergunta de partida:

- Será possível desenvolver, para os doentes de TBP em Portugal, e como se configurará, um modelo de risco de insucesso terapêutico, empiricamente fundamentado, capaz de reduzir a incerteza nas decisões sobre as estratégias de tratamento e de seguimento?

Foi, igualmente, equacionado um conjunto de questões de investigação prévias que este estudo pretende responder, relativamente aos mesmos doentes:

1. Que determinantes mais influenciam o insucesso terapêutico?
2. É possível identificar perfis iniciais de risco de insucesso (conforme definido pelas autoridades de saúde) que permitam antecipar um determinado resultado de tratamento?
3. Esses perfis diferem consoante o município de residência do doente?

4. Os factores de risco contextuais (populacionais) relacionam-se, no espaço e no tempo, com as taxas de insucesso observadas?
5. Caso se verifique ser possível desenvolver, como será a ferramenta que permita determinar o risco individual de insucesso terapêutico, para assessoria do decisor clínico na alocação optimizada de doentes a estratégias terapêuticas e de seguimento específicas?

As respostas a estas questões pretendem contribuir para a optimização do desempenho do Programa Nacional para a Tuberculose, para a identificação de áreas geográficas mais preocupantes relativas ao insucesso terapêutico e dotação dos profissionais no terreno com meios de apoio à decisão, para os melhores resultados.

2. Objectivos do estudo

De acordo com a pertinência e contexto apresentados foram definidos os seguintes objectivos gerais e específicos.

Como objectivos gerais

1. Identificar os factores de risco de insucesso terapêutico em doentes com TBP relatados na literatura, com sumarização quantitativa dos seus efeitos, através de revisão sistemática com meta-análise dos artigos relevantes.
2. Caracterizar o insucesso terapêutico em casos de TBP em Portugal Continental, de 2000 a 2012, de forma a identificar a sua distribuição e os factores de risco individuais que contribuem para este resultado terapêutico;
3. Desenvolver e validar um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico, com vista a auxiliar os decisores clínicos na gestão destes casos.

Como objectivos específicos

1. Estimar a taxa combinada de sucesso terapêutico em doentes com TBP, a partir de estudos *ad-hoc* identificados na literatura científica.
2. Identificar, na literatura científica, os determinantes de insucesso terapêutico em doentes com TBP e o grau estimado dos seus efeitos.
3. Determinar a taxa de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental, segundo os anos de notificação, os distritos, os municípios e seus potenciais determinantes.
4. Caracterizar a relação entre o insucesso terapêutico e os factores sociodemográficos, comportamentais, relacionados com a doença e com o tratamento e ainda por outros estratos (sexo, tipo de caso e co-infecção TB/VIH).
5. Identificar *clusters* espaço-temporais de casos de insucesso em doentes com TBP, de forma a determinar a necessidade de modelos preditivos de insucesso com diferenciação geográfica.
6. Ao nível ecológico, apurar se o insucesso terapêutico está directamente relacionado com a distribuição dos factores de risco na população.
7. Desenvolver e validar um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico, função dos preditores antes identificados, que permita sinalizar doentes no momento da consulta de início de tratamento e, assim, adaptar o tratamento e seguimento para maximizar o sucesso.

CAPÍTULO III – MATERIAL E MÉTODOS

CAPÍTULO III – MATERIAL E MÉTODOS

A presente investigação incorporou dois sub-estudos distintos: a revisão sistemática da literatura e o estudo empírico.

Numa fase inicial, dada a escassa literatura existente sobre factores de risco para o insucesso terapêutico no caso restrito da TBP, foi realizada uma revisão sistemática da literatura (com inclusão de meta-análise). Esta foi necessária ao correcto desenvolvimento do estudo empírico proporcionando-lhe maior solidez.

O segundo sub-estudo, empírico e de abrangência nacional, foi constituído por duas abordagens: uma ao nível individual e outra ao nível ecológico (unidade de observação geográfica).

Este capítulo encontra-se assim organizado em dois sub-capítulos, tendo em conta esta pluralidade, procurando facilitar a compreensão pelo leitor.

1. Determinantes de resultado terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar: revisão sistemática da literatura e meta-análise

Como referido anteriormente, os pilares de controlo da TB assentam na detecção precoce e no tratamento dos casos infecciosos. As metas preconizadas pela WHO, detecção de 70% dos casos bacilíferos e a cura de 85% destes, constituem um impacte substancial na redução da prevalência da doença, da sua transmissão e da incidência futura (Smith, 2004b; Van der Werf e Borgdorff, 2007).

Os resultados terapêuticos de sucesso e de insucesso constituem categorias mutuamente exclusivas, e nesse sentido, estudar os determinantes do insucesso terapêutico condiciona em vários momentos a abordagem também ao sucesso.

1.1 Caracterização e estratégia da pesquisa

Foi realizada uma revisão sistemática de artigos que investigassem factores de risco para o resultado terapêutico em doentes com TBP, de 2000 a 2012.

Consideraram-se estudos entre 2000 e 2012 por ser um período abrangente e recente, sendo apenas conhecida uma revisão nesta área realizada por Faustini, Hall e Perucci (2005), mas não específica para casos de TBP e que apenas incluiu países europeus.

A estratégia de pesquisa foi desenvolvida observando as recomendações da *The Cochrane Collaboration* (Higgins e Green, 2011) e as guidelines da *Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology MOOSE group* (Stroup *et al.*, 2000).

A revisão sistemática foi conduzida de forma a identificar estudos elegíveis disponíveis de forma gratuita na *B-on “all for all”*, mais especificamente na *PubMed* (2000-2012), na *Web of Science* (2000-2012) e ainda no *Google Scholar*. A pesquisa na *MEDLINE* foi realizada através da *PubMed*. Foi ainda desenvolvida uma pesquisa manual (2000-2012) na revista científica *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, dado ser a revista da *International Union Against Tuberculosis*, uma referência incontornável para estudos epidemiológicos na área da TB.

As referências bibliográficas de revisões e de relatórios oficiais que reportassem resultados terapêuticos foram também analisadas de forma a identificar possíveis artigos relevantes.

Foram realizadas combinações dos termos *thesaurus* “*tuberculosis*” e “*treatment outcomes*” com palavras-chave *free text* “*treatment failure*”, “*successful outcomes*”, “*unsuccessful outcomes*”, “*determinants*”, “*predictors*” e “*risk factors*”.

Esta revisão aplicou os seguintes critérios de inclusão: estudos originais no período de 2000 a 2012, ao nível mundial, com texto integral gratuito disponível nas bases referidas, de língua inglesa ou portuguesa, que incluíssem resultados terapêuticos de casos de TBP exclusivamente e que estudassem factores de risco associados a resultados terapêuticos.

Foram excluídas *letters*, *short communications*, *editorials* e artigos de revisão de literatura. Foram ainda excluídos artigos que estudassem casos de TB extrapulmonar, MDR-TB ou XDR-TB, casos exclusivos de retratamento ou estudos em populações específicas como os co-infectados com o VIH, refugiados, imigrantes ou reclusos. Estudos que reportassem resultados relativos a métodos de diagnóstico foram também excluídos.

A revisão incluiu estudos de coortes, caso-controlo e ensaios controlados aleatorizados.

A selecção dos estudos e a avaliação da qualidade dos artigos foi realizada por dois revisores independentes. As situações de desacordo foram resolvidas por um terceiro revisor.

1.2 Definição de parâmetros e de resultados nos artigos

A presente revisão de literatura focou-se em dois resultados: os *outcomes* terapêuticos e a taxa de sucesso terapêutico.

Baseado nas categorias definidas pela WHO (2003) respeitantes a esta temática, nesta revisão considerou-se **sucesso** terapêutico os doentes com as categorias de *curado* ou com *tratamento completado*; e **insucesso** os doentes com um dos resultados terapêuticos de: *morte*, *falha terapêutica*, *interrupção* ou *abandono e transferência*.

Optou-se por estudar o sucesso (e não o insucesso), para caracterização do *setting* dos estudos, uma vez que a meta da WHO (85% de cura nos casos pulmonares) contempla o cálculo da taxa de sucesso terapêutico. A definição neste estudo corresponde à da WHO, nomeadamente, à percentagem de casos de TBP que foram *curados* ou que *completaram* um ciclo de tratamento.

1.3 Selecção dos artigos

Após a eliminação das referências bibliográficas duplicadas nas bases consultadas, a selecção dos artigos foi realizada em três fases consecutivas e eliminatórias. Teve em consideração os critérios de inclusão referidos em 1.1, através da leitura:

1. do título;
2. do *abstract*;
3. integral dos artigos resultantes.

Em cada uma das fases foi utilizado um formulário de selecção dos estudos, construído para o efeito e disponibilizado aos revisores, que compreendia as orientações específicas de acordo com os critérios definidos (Anexo I). A sua utilização permitiu facilitar a selecção e garantir o cumprimento dos critérios de inclusão pelos revisores.

1.4 Apreciação da qualidade dos artigos

A avaliação da qualidade dos estudos individuais é necessária para limitar vieses na realização da revisão sistemática, proporcionar potenciais comparações com outros estudos e permitir interpretações dos resultados encontrados (Higgins e Green, 2011).

A qualidade foi avaliada utilizando o *Critical Review Form for Quantitative Studies* (Law *et al.*, 2003) o qual obriga a pontuação de 15 critérios: (1) finalidade, (2) revisão relevante da literatura, (3) adequação do desenho do estudo, (4) presença de vieses, (5) descrição da amostra, (6) justificação do tamanho da amostra, (7) consentimento informado, (8) validade da medição do *outcome*, (9) confiança na medição do *outcome*, (10) resultados reportados tendo em conta a significância estatística, (11) análise estatística adequada, (12) importância clínica, (13) conclusões, (14) implicações para a prática clínica, (15) apresentação das limitações do estudo.

No critério presença de vieses (4) foi utilizada uma classificação de 0 (sim) e 1 (não) e nos restantes critérios a chave de pontuação foi de 1 (sim) e 0 (não).

1.5 Extração da informação dos artigos seleccionados

A extração da informação decorreu após a selecção e avaliação da qualidade dos artigos. Utilizaram-se tabelas construídas para o efeito, baseadas em artigos de revisão (Faustini, Hall e Perucci, 2005; Baker *et al.*, 2011; Van Hest *et al.*, 2013) com recurso ao *software* Microsoft Excel 2010®.

Os dados recolhidos incluíam o primeiro autor, ano de publicação, país (região), tipo de estudo, local do estudo, população em estudo, amostra (quando aplicável), período do estudo, definição de sucesso terapêutico, taxa de sucesso terapêutico e correspondente IC95% (Anexo II). Tendo sido acrescentada, para termo de comparação, a incidência da TB em cada país em estudo de acordo com *WHO TB country profiles* (2013).

Foi igualmente recolhida e sistematizada a informação dos preditores de resultado terapêutico por grupo, *OR* e respectivo IC95% explorados em cada estudo (Anexo III).

1.6 Meta-análise

Utilizou-se a meta-análise, com recurso ao *software* Comprehensive meta-analysis (CMA) 2.0., para estimar a taxa combinada de sucesso terapêutico e para estimar a *pooled OR* para os factores de risco de insucesso terapêutico identificados em pelo menos três artigos. O IC95% foi calculado a partir dos dados reportados em cada artigo.

A escolha do modelo a aplicar na análise (*fixed-effects model* ou *random-effects model*) teve por base a análise de pressupostos (Borenstein *et al.*, 2009, 2010), verificando-se se os estudos partilhavam ou não uma medida de efeito comum e se foram realizados por investigadores de forma independente.

Para identificar e medir a heterogeneidade dos artigos recorreu-se à análise visual dos gráficos das meta-análises, ao teste *Q de Cochrane* e à estatística I^2 .

No teste *Q de Cochrane*, valores de *p* inferiores a 0,05 indicam evidência de heterogeneidade. Quanto à estatística I^2 , a sua interpretação pode ser enganadora, pois a heterogeneidade depende de vários factores. Neste estudo considerou-se a proposta apresentada por Higgins e Green (2011), que utilizam a seguinte classificação: 0%-40% pode não ser importante; 30%-60% pode representar heterogeneidade moderada; 50%-90% pode representar heterogeneidade substancial; 75%-100% heterogeneidade considerável. Estas análises são úteis para avaliar a heterogeneidade, dado serem sensíveis ao número de estudos, não sendo sensíveis à medida do tamanho do efeito (Borenstein *et al.*, 2009).

A verificação do viés de publicação apresenta-se como fundamental numa meta-análise. Existe evidência de que estudos que apresentam resultados significativos são mais provavelmente publicados, e consequentemente são seleccionados para uma revisão sistemática, podendo reflectir-se esse viés na meta-análise (Borenstein *et al.*, 2009). O viés de publicação neste caso foi testado recorrendo ao *Funnel Plot* (na ausência de viés os estudos distribuem-se simetricamente relativamente à medida de efeito) e aos testes de *Begg and Mazumdar's* e *Egger's regression intercept* (valores de *p* superiores a 0,05 indicam ausência de viés). Foram ainda analisadas diferenças significativas dos resultados obtidos quando um estudo é excluído (*one study excluded*) e ainda realizada a *cumulative analysis*, que consiste na adição de um estudo de cada vez de acordo com uma ordem (*e.g.*, tamanho da amostra ou precisão), sendo os resultados sumarizados com a adição de cada estudo.

Não existindo nenhum consenso na literatura, neste estudo optou-se por agrupar os factores preditores dos resultados terapêuticos em quatro classes, já referidas na revisão da literatura: (i) sociodemográficos e económicos; (ii) relacionados com a doença; (iii) comportamentais; (iv) relacionados com o tratamento. Posteriormente, a meta-análise foi realizada para estimar a OR combinada para factores de risco de insucesso terapêutico contemplados em três ou mais estudos. Foram igualmente calculados os parâmetros da identificação e medição da heterogeneidade e realizada a verificação do viés de publicação de acordo com os critérios acima referidos.

2. Por um modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico: estudo empírico

2.1 Delineamento geral e tipo de estudo

O estudo empírico recorreu ao método quantitativo no sentido em que o investigador procura o significado dos factos e eventos através de contagens e da sua quantificação. No *setting* da saúde, conhecer as relações entre variáveis é essencial para, por exemplo, melhorar a qualidade da relação do doente-profissional de saúde e promover a adesão dos doentes à terapêutica, contribuindo deste modo para a efectividade do Programa Nacional para a TB. O método quantitativo pretende ainda contribuir para estabelecer correlações entre variáveis (Turato, 2005).

Esta segunda parte da investigação contemplou uma abordagem individual e uma ecológica. A Figura n.º 7 apresenta a lógica global deste sub-estudo e a sequência das principais etapas realizadas.

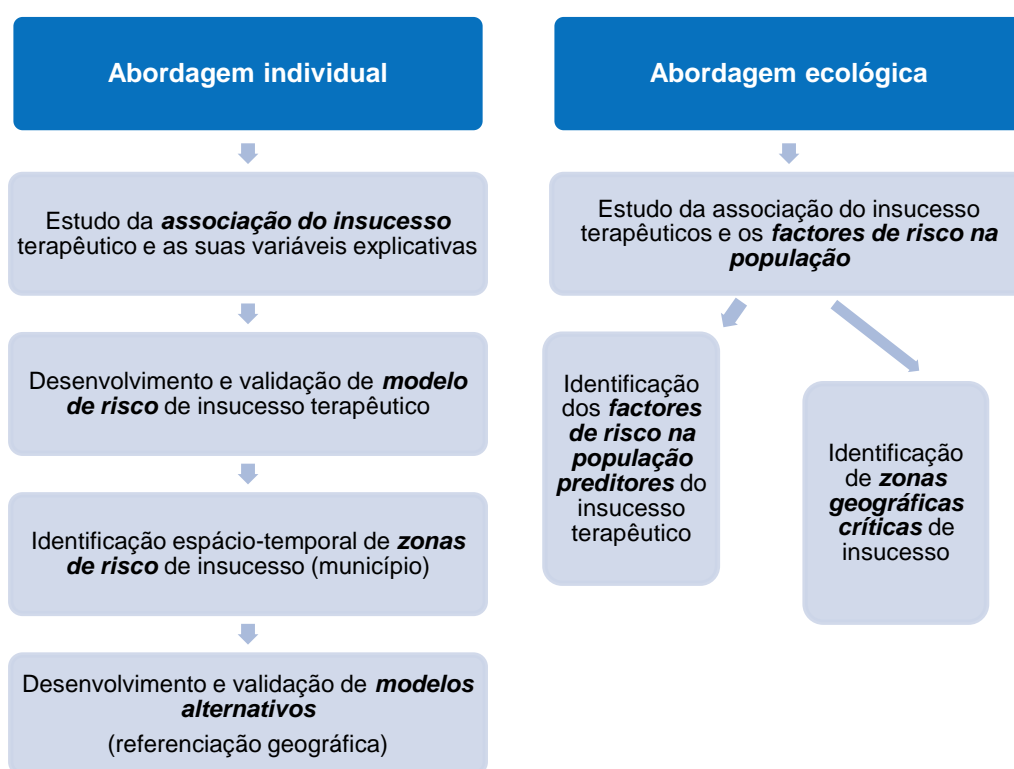


Figura n.º 7 – Componentes do estudo empírico e principais etapas

Na abordagem em que a unidade de observação é o indivíduo, realizou-se um estudo observacional, retrospectivo do tipo analítico em casos notificados de TBP entre 2000 e 2012, permitindo a identificação dos factores de risco de insucesso terapêutico em Portugal Continental e a consequente criação de um modelo preditivo.

O carácter analítico do estudo deveu-se a não se limitar a descrever uma dada realidade, realizando adicionalmente a análise de relações entre o resultado (insucesso terapêutico) e outras variáveis na identificação de factores de risco, através da comparação entre grupos relevantes (Bonita, Beaglehole, Kjellström, 2006; Marôco, 2011).

É retrospectivo porque a ocorrência dos factos deu-se antes da observação, tendo sido analisados dados correspondentes a 12 anos de notificações de casos de TBP. O delineamento foi do tipo coortes, uma vez que se partiu do conhecimento do efeito (sucesso/insucesso) para o das potenciais causas (factores de risco), sendo o efeito a fonte de critérios para definir os grupos em comparação.

Na componente observacional, recorreu-se igualmente à identificação de *clusters* espaço-temporais de casos de insucesso em doentes com TBP, para verificação da hipótese de necessidade de um modelo com diferenciação geográfica.

O estudo ecológico permitiu a análise comparativa de indicadores globais, ao nível do município, possibilitando compreender se os *clusters* de insucesso identificados na análise espaço-temporal eram explicados pela concentração de factores de risco na população.

2.2 Caracterização das fontes de informação

O Programa Nacional para a TB é gerido ao nível nacional com base na integração do sistema de Doenças de Declaração Obrigatória, do sistema de vigilância do Programa Nacional para a TB, SVIG-TB, e do sistema de vigilância da TBMR (Circular Normativa Nº 08/DT de 29/05/2000 da DGS).

Na abordagem individual foram utilizados, como fonte de informação, os dados do SVIG-TB, sistema que compila a informação dos casos notificados de TB em Portugal. Quando num serviço de saúde é detectado um caso de TB, é obrigatória a sua notificação. A DGS, através das Circulares Normativas Nº 08/DT de 29/05/2000 e Nº 06/DT de 13/03/2001, procedeu à normalização de critérios a aplicar ao nível nacional no que se refere à classificação de casos de TB para efeitos de registo, notificação e monitorização de resultados.

No SVIG-TB devem ser registados todos os casos de TB-doença, confirmados ou prováveis, e os casos de TB-infecção desde que sejam submetidos a tratamento quimioprolático. A recolha de informação é feita através do preenchimento de dois suportes de informação: Formulário 1 – “Registo de um caso de Tuberculose, caso novo ou retratamento” (mod.145.10/DGS 2000) e o Formulário 2 – “Dados complementares ao registo de caso e declaração de termo de tratamento” (mod. 145.11/DGS 2000), anexos IV e V respectivamente. A notificação encontra-se centrada nas assessorias sub-regionais do PNT onde se gere a informação dos casos de TB notificados nos Centros de Diagnóstico Pneumológico, ou outras estruturas em articulação com estes, nomeadamente, Centros de Saúde, Hospitais, Prisões e Centros de Atendimento a Toxicodependentes. A informatização dos dados é posteriormente realizada ao nível dos municípios (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2000; Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2001).

A base de dados constitui uma fonte secundária, dado que a informação foi recolhida previamente para um outro fim (vigilância epidemiológica e clínica e de gestão do programa). Dado o carácter obrigatório de notificação de todos os casos e o rigor crescente no preenchimento dos suportes de informação, a taxa de notificação da TB em Portugal é actualmente estimada em 93,5% (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2014), constituindo, assim, a base de dados SVIG-TB uma ferramenta fundamental e robusta para o estudo da TB em Portugal (WHO, 2014b).

Na abordagem ecológica, recorreu-se ainda à informação disponibilizada pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), para os dados populacionais e cálculos das taxas, pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge (INSA) para os dados de doentes com VIH.

2.3 Definição da população em estudo

A base de dados do SVIG-TB inclui todos os casos notificados de TB em Portugal sendo a unidade de observação o “caso notificado”. Neste estudo, não foi equacionada a utilização de uma amostra por se encontrar disponível a informação sobre a totalidade da população em estudo (casos de TBP notificados em Portugal, no período em foco).

Para potenciar as conclusões do estudo e para que possam ter maior aplicabilidade foi necessário garantir a suficiente homogeneidade da população. A aplicação de critérios de inclusão, restringindo os casos em estudo, teve por base

critérios de natureza clínica, temporal e geográfica. Foram então seleccionados os casos notificados:

- que apresentavam tuberculose-doença com localização pulmonar (critério clínico);
- com idade superior a 15 anos (coerência em relação aos factores de risco);
- entre 2000 e 2012, inclusive (critério temporal);
- em Portugal Continental (critério geográfico).

A aplicação destes critérios deveu-se a factos distintos. Foi considerado estudar a TB pulmonar dado que na perspectiva da Saúde Pública, o objectivo prioritário do tratamento é de curar o doente bacilífero, anulando assim o seu papel de fonte de contágio. Podia ter sido, por outro lado, equacionado estudar também a TB extrapulmonar, no entanto, a literatura aponta diferenças no método e determinantes de tratamento nesta forma não havendo evidência para ser estudada em conjunto.

A necessidade de restringir a uma idade superior a 15 anos (observado na maioria dos artigos na revisão da literatura) justifica-se também pelo facto de este estudo apresentar uma forte componente nos factores de risco, sendo estes claramente diferentes nas crianças e nos adultos.

Quanto ao período temporal, apesar de existirem casos notificados desde 1992 (de uma forma sistemática), a informação na base de dados anterior a Janeiro de 2000 não estava informatizada e apresentava-se muito dispersa e incompleta, tendo sido assim decidido utilizar os dados a partir de 2000. Utilizaram-se os dados de 2000 a 2012 por se pretender um estudo abrangente, tendo sido depois utilizada a informação em dois sub-períodos, um primeiro (2000-2009) para definição do modelo e outro (2010-2012, disponível numa fase posterior do estudo) para a sua validação.

A localização geográfica foi limitada a Portugal Continental dada a indicação de que a organização dos serviços nos arquipélagos da Madeira e dos Açores apresenta diferenças que, em tempo útil, não foi possível enquadrar nos objectivos do presente estudo.

2.4 Identificação, selecção e definição das variáveis do estudo

A identificação, selecção e definição das variáveis do estudo consistiu numa etapa fundamental, porque elas são as representações, para efeito da investigação, dos fenómenos focados. A sua apresentação será dividida em variável resposta (dependente) e variáveis explicativas (independentes).

Variável resposta (dependente)

Neste estudo, a variável principal (dependente) é o resultado terapêutico centrado no insucesso. Como referido anteriormente o resultado terapêutico pode enquadrar-se em diferentes categorias segundo a WHO e os correspondentes critérios foram adaptados pela DGS para aplicação no contexto nacional. Assim, neste estudo foram considerados estes critérios, tanto mais, que a fonte de informação é o SVIG-TB. Após revisão da literatura e de forma a ser comparável com outros estudos, considerou-se incluir no insucesso terapêutico as categorias de *falha terapêutica* (que incluiu a categoria de *crónico*), *interrompido* ou *abandono*, *morte* e *transferência* ou *emigração*.

A escolha do estudo do evento *insucesso* e não do evento *sucesso* decorreu de, em Saúde Pública, e no contexto deste estudo, ser mais relevante tomar como referência as situações críticas, para corrigi-las ou evitá-las.

Variáveis explicativas (independentes)

As variáveis explicativas poderão esclarecer as diferenças encontradas na variável resposta. A selecção e operacionalização dessas variáveis foram realizadas tendo em conta a revisão da literatura, que aponta um conjunto de potenciais factores que estão directamente relacionados com o insucesso terapêutico, sistematizados nas quatro dimensões, anteriormente mencionadas: (i) sociodemográficas e económicas; (ii) relacionadas com a doença; (iii) comportamentais; (iv) relacionadas com o tratamento.

Após a identificação das variáveis na literatura, verificou-se aquelas cujos valores estavam disponíveis a partir do SVIG-TB.

No Quadro n.º 2 apresentam-se as classes de variáveis identificadas na literatura e as entendidas como pertinentes e adequadas ao presente estudo com base no SVIG-TB.

No anexo VI disponibiliza-se ainda o quadro de operacionalização das variáveis, que contempla o nome da variável, definição, classificação e respectiva codificação.

Quadro n.º 2 – Classes de variáveis identificadas na literatura e as classes de variáveis do estudo

Identificadas na literatura	Disponíveis ou construídas a partir do SVIG-TB
Sociodemográficas e económicas	
Sexo Idade Estado civil Profissão Nacionalidade Rendimento económico Literacia Rede de suporte familiar e social Residência comunitária Sem-abrigo Reclusão	Sexo Idade Profissão Nacionalidade Residência comunitária Sem-abrigo Reclusão
Comportamentais	
Dependência alcoólica Dependência de drogas IV Dependência de outras drogas	Dependência alcoólica Dependência de drogas IV Dependência de outras drogas
Relacionadas com a doença	
Co-morbilidades (VIH, DM, entre outras) Índice de Massa Corporal Resultados radiológicos Resultados das culturas	Co-morbilidades (VIH, DM, outras patologias) Resultados radiológicos
Relacionadas com o tratamento	
Acessibilidade dos doentes ao serviço Adesão à terapêutica Toma Observada Directamente Número de tratamentos anteriores Duração do tratamento Regime terapêutico instituído Resistência aos antibióticos Manifestação de efeitos adversos Relação com os profissionais de saúde Especialidade do médico	Número de tratamentos anteriores Toxicidade aos antituberculosos

No grupo das variáveis sociodemográficas e económicas, não foram contempladas as variáveis relativas ao estado civil, rendimento económico, nível de literacia e a rede de suporte familiar e social por não ser recolhida essa informação no formulário do sistema de vigilância.

No grupo das variáveis relacionadas com a doença, foi excluído o índice de massa corporal (não é contemplado no formulário) e o resultado das culturas, porque a informação disponível não permitiu identificar qual a cultura (a inicial ou alguma de monitorização posterior), inviabilizando uma análise pertinente.

Não foram ainda contempladas oito variáveis no grupo relacionado com o tratamento. Dados como a acessibilidade dos doentes ao serviço (distância, pagamento por deslocação), relação com os profissionais de saúde e a especialidade

do médico não foram contempladas dado que estas informações não são recolhidas pelo formulário.

A adesão à terapêutica, preditor identificado na literatura como determinante para o sucesso terapêutico, não foi estudado dado que o sistema de vigilância não contempla esta informação e por se considerar que o seu estudo implicaria uma investigação própria, com uma abordagem essencialmente qualitativa.

A TOD, não foi contemplada porque, apesar de ser recolhida informação pelo formulário, ela corresponde apenas à indicação de programação, não havendo garantia (através da informação disponível) de que o doente a tenha realizado efectivamente.

A variável regime terapêutico instituído, inicialmente prevista para análise, não foi estudada dado não ser possível conhecer o regime terapêutico realizado no decurso do tratamento, por apenas se ter acesso à última alteração terapêutica. Para o estudo desta variável teria sido necessário consultar os processos clínicos dos doentes o que implicaria uma abordagem diferente e mais complexa, sem ganhos garantidos.

A duração do tratamento, inicialmente considerada para análise, foi excluída da análise final por não estar completa a informação relativa ao regime terapêutico. Neste sentido estudar a sua duração por si só não seria suficiente dado estar intimamente relacionada com a variável anterior.

Por fim, a resistência aos antibióticos, que apesar de se apresentar como muito relevante para o insucesso terapêutico, revelou-se muito complexa em termos de análise, dado apresentar-se em ficheiros dispersos e sem código de identidade, e que em tempo útil não foram passíveis de análise. Acresce ainda que em Portugal a resistência apresenta uma proporção inferior à média na União Europeia e encontra-se praticamente circunscrita às áreas metropolitanas do Porto e, principalmente, de Lisboa (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2012).

No estudo ecológico começou-se por verificar de entre os factores de insucesso, identificados na literatura e neste estudo, quais os indicadores disponíveis no INE, por município, nos anos de 2000 a 2012. A escolha do ano de 2011, e de apenas alguns indicadores antes identificados na literatura como associados ao insucesso, foi uma opção simultaneamente metodológica e operacional. Deveu-se aos factos de, por um lado, o ano de 2011 ter correspondido a um ano de Censo (Censo 2011) - e neste sentido apresentar dados mais completos para um maior número de indicadores - e, por outro, de só nesse ano existirem dados disponíveis ao nível do município para todos os indicadores estudados.

Assim, na abordagem ecológica (populacional e externa ao SVIG-TB) foram incluídas as seguintes variáveis explicativas por local de residência ao nível do município e para o ano 2011: índice de envelhecimento, população residente do sexo masculino, população residente por estado civil (viúvo/divorciado), população residente sem-abrigo, população residente de nacionalidade estrangeira, alojamentos sobrelotados, analfabetismo e desemprego. Foi ainda estudada a variável número de casos novos de VIH.

O Quadro n.º 3 sumariza a informação relativa ao cálculo dos indicadores e respectivas fontes de informação.

Quadro n.º 3 – Variáveis do estudo ecológico, indicadores e fontes de informação (2011)

Variável	Indicador	Numerador (fonte)	Denominador (fonte)
Índice de envelhecimento	Relação entre a população idosa e a população jovem, (expressa habitualmente por 100 pessoas dos 0 aos 14 anos)	Número de pessoas com 65 ou mais anos, por local de residência (INE)	Número de pessoas com idades compreendidas entre os 0 e os 14 anos, por local de residência (INE)
População residente do sexo masculino	Percentagem da população residente do sexo masculino	População residente do sexo masculino (n.º) por local de residência*100 (INE)	População residente (n.º) por local de residência (INE)
População residente por estado civil (viúvo/divorciado)	Percentagem da população residente de estado civil viúvo/divorciado	População residente (n.º) por estado civil (viúvo/divorciado), por local de residência (INE)	População residente (n.º), por local de residência (INE)
População residente sem abrigo	Percentagem da população residente sem abrigo	População residente sem abrigo (N.º) (INE)	População residente com idade superior a 15 anos, por local de residência (INE)
População residente de nacionalidade estrangeira	Percentagem da população residente de nacionalidade estrangeira	População residente de nacionalidade estrangeira, por local de residência*100 (INE)	População residente, por local de residência (INE)
Alojamentos sobrelotados	Percentagem de alojamentos sobrelotados	Alojamentos sobrelotados (com uma divisão em falta ou com duas divisões em falta ou com três ou mais divisões em falta*100 (INE)	Alojamentos familiares de residência habitual (INE)
Analfabetismo	Percentagem de população residente com 10 e mais anos que não sabe ler nem escrever	População residente com 10 e mais anos (Não sabe ler nem escrever), por local de residência*100 (INE)	População residente com 10 e mais anos, por local de residência (INE)
Desemprego	Taxa de desemprego (%) por local de residência	População desempregada*100 (INE)	População activa (INE)
VIH	Incidência/100.000	Casos novos VIH*100.000 (INSA)	População residente, por local de residência (INE)

INE: Instituto Nacional de Estatística. INSA: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge.

Dada a abrangência deste sub-estudo, recorreu-se a diferentes análises e bases de dados de três instituições, sendo o SVIG-TB a base institucional de referência (Quadro n.º 4).

Quadro n.º 4 – Quadro sumário das fontes de informação utilizadas

OBJECTIVO	Fontes de Informação	
	Global	Sub-grupos
Caracterizar a relação entre o insucesso terapêutico e os factores sociodemográficos, comportamentais, relacionados com a doença e com o tratamento	SVIG-TB 2000-2010 Casos notificados de TBP: 28615	2000-2009 24950 casos ^{§.+}
Desenvolver um modelo explicativo de risco de insucesso terapêutico, função dos preditores de insucesso antes identificados		2000- 2004 14187 casos ^{§.+} 2005-2009 10763 casos ^{§.+}
Validar o modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico, função dos preditores de insucesso antes identificados	SVIG-TB 2000-2012 Casos notificados de TBP: 34252	2010-2012 4714 casos ^{§.+}
Identificar <i>clusters</i> espaço-temporais de casos de insucesso em doentes com TBP		2000-2011 30802 casos [§]
Identificação de modelos preditivos de insucesso com diferenciação geográfica		Estimação: 2000-2009 27481 casos ^{§.+} Validação: 2010-2011 3081 casos ^{§.+}
Ao nível ecológico, apurar se o insucesso terapêutico está directamente relacionado com a distribuição dos factores de risco na população	SVIG TB: 2011 INE: Censo 2011 INSA: VIH 2011	

[§]Casos notificados de TBP que apresentaram resultado terapêutico. ⁺Idade superior a 15 anos.

Este estudo pretende ser o mais actual possível, e nesse sentido, importa realçar, que a variação nos períodos de tempo analisados no caso do SVIG-TB surge por diversos motivos, a saber: (i) pertinência de utilizar sempre a informação o mais completa possível à altura da análise; (ii) disponibilização dos dados em dois anos distintos (2011, 2012); (iii) o facto do SVIG-TB se apresentar como uma base de dados cumulativa, apresentando-se o último ano disponibilizado sem dados definitivos; e, ainda, (iv) no caso da estimação e validação dos modelos, haver a necessidade metodológica de formação de sub-grupos na análise a efectuar.

2.5 Tratamento estatístico dos dados

A descrição do tratamento estatístico dos dados reflecte as duas abordagens realizadas, identificando-se sempre que se justifique a abordagem individual e a ecológica.

Globalmente este sub-estudo decorreu em diferentes fases e recorreu a diversos *softwares* de acordo com a finalidade pretendida: (i) na identificação dos factores de risco de insucesso, ao nível individual e ecológico, a análise estatística dos dados recorreu à ferramenta estatística *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Statistics, versão 20.0); (ii) na construção do nomograma recorreu-se ao programa estatístico *R* (versão 3.1.1); (iii) na análise espaço-temporal aplicaram-se métodos de *clustering* com o *software* *SaTScan*TM (versão 9.2); (iv) na elaboração dos mapas de distribuição dos eventos recorreu-se ao *software* *Epi Info* (versão 3.5.1), numa primeira fase, e posteriormente ao *software* *QGIS* (versão 2.12.0 with GRASS 6.4.3).

Abordagem individual

Iniciou-se o tratamento estatístico com a exploração da base de dados anonimizada, exportada para o SPSS a partir do SVIG-TB. Na caracterização da população em estudo foram determinadas medidas de estatística descritiva (tabelas de frequências, medidas de tendência central, de dispersão e algumas análises gráficas). Foram ainda calculadas as taxas de insucesso terapêutico para Portugal Continental por distrito e por município.

Para a identificação dos factores de risco foram realizadas análises bivariadas e múltiplas, do tipo caso-controlo, de forma a identificar, retrospectivamente, as variáveis explicativas que podem estar associadas à diferenciação dos grupos de resultado, estimando a OR correspondente a cada factor de risco. Foram considerados dois grupos: os casos, doentes com TBP com resultado de insucesso, e os controlos, doentes com TBP com resultado terapêutico de sucesso (Aguiar e Nunes, 2013).

Para avaliar a existência de associação estatística entre as variáveis explicativas de insucesso foi aplicado o teste de independência do Qui-quadrado (χ^2), tendo os resultados com níveis de significância inferiores ou iguais a 5% sido aceites como significativos. Foram analisados dois períodos, 2000-2004 e 2005-2009, com base nos resultados de investigação anterior recentemente publicada (Areias, Briz e Nunes, 2015), que observaram para o ano de 2004, o valor de incidência mais elevado no período de 2000 a 2010, a partir do qual se observou uma diminuição progressiva.

Foi utilizada a regressão logística binária, função de ligação *logit*, para determinar as OR, brutas e ajustadas à idade e ao sexo, para as variáveis nas quais se verificou associação estatística em relação à variável dependente.

A variável binária de *insucesso terapêutico* incluiu os doentes com resultado de *tratamento completado* (0-não) e os doentes com resultado de *interrompido* ou *abandono*, *insucesso*, *crónico*, *morte*, *transferência* ou *emigração* (1-sim) (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2000).

Na análise bivariada, utilizou-se o método *enter* e o cálculo dos respectivos IC95%.

A análise foi ainda estratificada segundo três variáveis identificadas na literatura como determinantes no insucesso: o sexo, o tipo de caso e a co-infecção TB/VIH.

A regressão logística binária foi ainda utilizada para o desenvolvimento e validação do modelo de risco. Nesta fase, os dados foram utilizados tendo em conta dois períodos de tempo de acordo com a seguinte abordagem: na identificação das variáveis que deviam compor o modelo utilizaram-se os casos de TBP ocorridos entre 2000 e 2009 e, na sua validação, os casos entre 2010 e 2012. Foram desenvolvidos diferentes modelos: modelo global, por ano de notificação, de acordo com as estratificações referidas (sexo, tipo de caso e co infecção TB/VIH), e adicionalmente separando nos dois períodos de tempo (2000-2004, 2005-2009).

Para a selecção das variáveis aplicou-se o método *forward stepwise (Likelihood Ratio)*, utilizando a função de ligação *logit*, entre a variável *insucesso terapêutico* e as variáveis explicativas que apresentaram significância estatística na análise bivariada. A definição das classes de referência foi baseada na revisão de literatura (maioritariamente no sentido de protectoras do insucesso) e com base nos próprios dados em análise (dimensão de cada classe e sentido da relação) (Hosmer, Lemeshow e Sturdivant, 2013).

Na avaliação da *performance* do modelo analisou-se o *Omnibus tests of model coefficients* (valor $p < 0,05$ indica um bom ajustamento do modelo) e o *Hosmer and Lemeshow test* (valor $p > 0,05$ indica um bom ajustamento do modelo). Foram ainda estudadas a sensibilidade e a especificidade do modelo, determinando o valor de corte mais adequado (valor numa escala contínua que melhor discrimina as duas classes, *sucesso/insucesso*). Para tal foi determinada a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic curve*) que se revela igualmente como uma representação da discriminação preditiva do modelo. Esta permite estabelecer o valor de corte que maximiza a sensibilidade em função da especificidade (o ponto que se encontra mais próximo do canto superior esquerdo na curva). A área sob a curva ROC foi também

analisada para avaliação da *performance* do modelo, assim como o Valor Preditivo Positivo (VPP) e o Valor Preditivo Negativo (VPN) (Florkowski, 2008). No contexto deste estudo, o valor mais elevado de VPP corresponderá ao modelo com a melhor *performance*, correspondente a uma melhor capacidade de discriminação de verdadeiros casos de insucesso.

A representação gráfica do(s) modelo(s) foi feita recorrendo a um *nomograma* (do grego: *nomos*, norma e *grammē*, linha), que constitui um instrumento gráfico de cálculo, um diagrama bi-dimensional, que permite uma aproximação gráfica de uma função. O nomograma, neste estudo, constitui uma ferramenta para posterior utilização pelos clínicos aquando da admissão de um caso de TBP, permitindo calcular a probabilidade de insucesso terapêutico de acordo com alguns dos preditores identificados antes. Apresenta-se com um conjunto de escalas: uma para cada variável identificada anteriormente, duas intermédias para cálculo de pontuação e uma final que permite visualizar a probabilidade de insucesso (Baussano *et al.*, 2008; Iasonos *et al.*, 2008; Valdagni *et al.*, 2008). Para a sua apresentação recorreu-se ao *software* estatístico R utilizando os pacotes: "rms", "foreign" e "nom".

Com o objectivo de determinar a necessidade de um modelo geograficamente referido foram identificadas zonas geográficas críticas de insucesso (onde uma fonte causadora parece gerar um aumento desses casos numa dada região ou tempo) através de processo de *clustering* espaço-temporal.

A análise foi baseada na metodologia de Kulldorf (1997) e utilizando o *software* SaTScanTM. Realizaram-se 999 replicações usando a Simulação de Monte Carlo, utilizando duas dimensões para a janela circular (50% e 20%) da população em risco. Iniciou-se por uma análise retrospectiva, puramente espacial, assente no modelo de *Poisson*, por ano de notificação. Foi seguida da análise espaço-temporal, assente no modelo de *Poisson*, agregando os dados de 2000 a 2011. Por fim, foi ainda realizada a análise de variação espacial em tendências temporais (*Spatial Variation in Temporal Trends*) para identificação de áreas geográficas que apresentem tendências temporais de insucesso diferentes (Moraga e Kulldorff, 2013; Kulldorff, 2014; Areias, Briz e Nunes, 2015), o que poderá contribuir para a sua previsão no futuro.

Estas análises permitiram gerar mapas que facilitam a visualização do fenómeno em estudo por município.

Abordagem ecológica

No estudo ecológico, após a sistematização da informação dos indicadores do ano de 2011, procurando relacionar a presença de factores de risco na população e os

municípios com valores mais elevados de insucesso, começou-se pelos testes de correlação de *Spearman* ou *Pearson*, consoante a normalidade das variáveis em estudo (aferida através do teste *Kolmogorov-Smirnov* com correcção de *Lilliefors*).

O coeficiente de correlação *R* de *Pearson* varia entre -1 e 1, tendo sido considerada a seguinte classificação baseada nos valores absolutos de *r*: se $|r| < 0,2$, a correlação é muito baixa; se $0,2 \leq |r| < 0,39$, a correlação é baixa; se $0,4 \leq |r| < 0,69$, moderada; se $0,7 \leq |r| < 0,89$, a associação é alta; e por fim se $0,9 \leq |r| < 1$, a associação é muito alta (Pestana e Gageiro, 2014).

O coeficiente de correlação de *Spearman* (*Rho*) mede a intensidade da relação entre variáveis, variando, igualmente, entre -1 e 1. Quanto mais próximo estiver destes extremos, maior será a relação entre elas, podendo considerar-se uma classificação próxima da do coeficiente anterior (Pestana e Gageiro, 2008; Marôco, 2011).

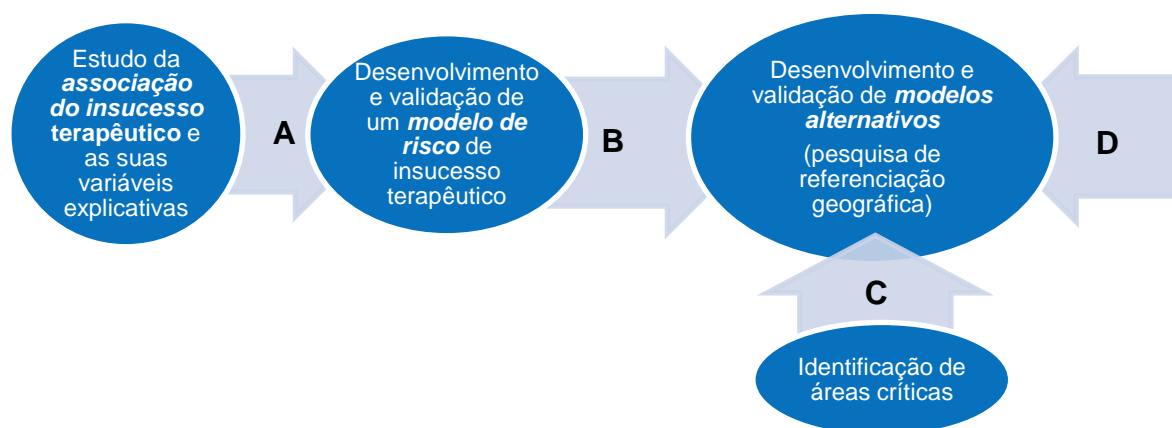
No contexto multivariado, recorreu-se à regressão linear múltipla para desenvolver um modelo explicativo do insucesso (ano 2011) incluindo os indicadores (variáveis contínuas), pelo método *forward stepwise*, tendo sido verificados os pressupostos desta técnica.

Foram também identificadas, por município, as zonas de risco pelo método de *clustering* (999 replicações usando a Simulação de Monte Carlo, janela circular 50% e 20% da população em risco, puramente espacial, assente nos modelos de *Poisson* ou *Normal*, ano de 2011), aplicado às variáveis contextuais envolvidas, permitindo a determinação de um novo indicador que consiste no número de factores de risco identificados como críticos em cada município (valores estatisticamente mais elevados, por município).

Tendo por base os resultados obtidos de acordo com o processo de *clustering* espacial, utilizando o *software QGIS*, geraram-se mapas de Portugal Continental (variáveis contextuais estudadas, insucesso, indicador n.º de factores de risco) que permitiram a visualização de áreas em que estes se sobrepõem.

Foram ainda utilizados modelos de regressão logística binária, recorrendo aos métodos *forward stepwise* (*Likelihood Ratio*) e *enter*, respectivamente, utilizando a função de ligação *logit*, para estimar o impacte de cada variável explicativa de insucesso e também o impacte da variável *número de factores de risco* nas áreas definidas como críticas (Couceiro, Santana e Nunes, 2011).

As Figuras n.º 8 e n.º 9 ilustram as análises estatísticas realizadas em cada etapa para atingir os objectivos, respectivamente, para a abordagem individual e ecológica.



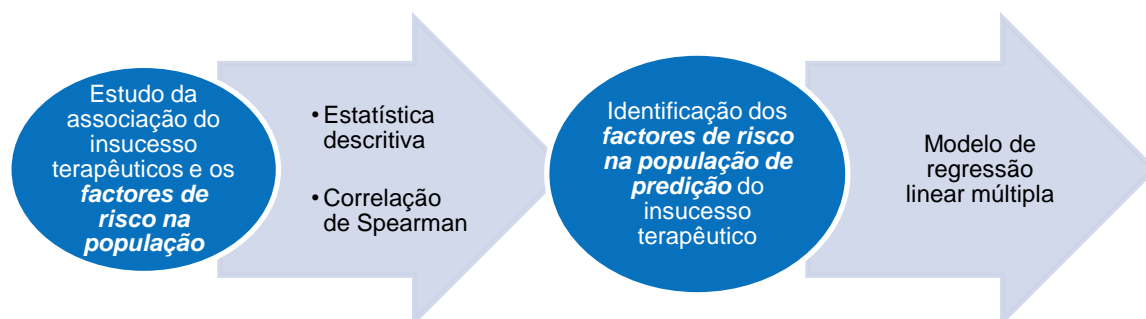
Legenda

A	Estatística descritiva. Teste de Independência do Qui-quadrado. Regressão logística binária, com determinação das OR e respectivo IC95%.
B	Regressão logística binária e múltipla, com determinação da Curva ROC, Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Negativo e Valor Preditivo Positivo.
C	Análise de <i>clusters</i> : espaciais, espaço-temporais e de tendências temporais.
D	Regressão logística binária e múltipla, com determinação da Curva ROC, Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Negativo e Valor Preditivo Positivo.

Fonte de informação: SVIG-TB. Dados em dois períodos de tempo: 2000 a 2009 - desenvolvimento do modelo e de 2010 a 2012 - para a sua validação.

Figura n.º 8 – Análise estatística na abordagem individual: insucesso terapêutico na forma binária

A



B



A - Abordagem ecológica ao nível do município: insucesso terapêutico na forma contínua (% de casos de insucesso por município).

B - Abordagem ecológica ao nível do município: insucesso terapêutico na forma binária (áreas críticas).

Fonte de informação: SVIG-TB, INE Censo 2011 (nível município) e INSA.

Figura n.º 9 – Ilustração das etapas e análise estatística na abordagem ecológica no ano de 2011.

2.6 Considerações éticas

Na realização de uma investigação devem ser identificadas precocemente e respeitadas as questões éticas, de modo a proteger os direitos, a dignidade e o bem-estar físico e psicológico de todos os envolvidos. Devem, igualmente, ser equacionadas as implicações caso a presente investigação não seja realizada.

De forma a assegurar a representatividade do estudo, foram analisados os casos notificados e tratados até final do ano de 2012. Na análise destes casos, o consentimento informado por parte dos doentes não se justificou do ponto de vista prático, uma vez que a base de dados disponibilizada assegura o princípio essencial do anonimato dos dados, protegendo a identidade dos indivíduos através da atribuição de codificação própria, cuja chave é reservada ao gestor do sistema de notificação.

O impacte futuro desta investigação foi antecipado como bastante positivo, e assim eticamente justificado. Isto porque a investigação que relaciona resultados de um programa com os respectivos meios vem a apresentar muito frequentemente benefícios para as políticas e práticas, ao nível nacional e internacional. As conclusões e as recomendações dessa investigação podem promover a melhoria nos procedimentos dos profissionais e das instituições (Zachariah *et al.*, 2009).

Por outro lado, a possibilidade de publicar os respectivos achados científicos⁸ que divulguem à comunidade científica os resultados obtidos apresenta-se como um exercício de responsabilidade do investigador devido a essa comunidade, com potencial influência sobre outras investigações afins. A par da divulgação aos responsáveis pelo Programa Nacional, com as possíveis melhorias que poderão ser realizadas em consequência dos resultados obtidos.

Esta e outras investigações afins são quase eticamente mandatárias só pelo facto de existir uma base de dados resultante de um sistema de notificação obrigatório, construído em apoio ao controlo de uma doença relevante, embora esse sistema não tenha sido delineado especificamente para investigação.

De reforçar que o facto de existirem dados, ainda que recolhidos para outro fim, que não sirvam um propósito da investigação, apresenta-se em si mesmo como uma

⁸ Areias C, **Costa Veiga A**, Briz T, Nunes C – Pulmonary Tuberculosis worldwide and associated factors. In 44th Union World Conference on Lung Health, 30 Oct-3 Nov, 2013.

Costa Veiga A, Areias C, Briz T, Nunes C – Treatment Outcomes in Pulmonary Tuberculosis and associated factors worldwide: a systematic review and meta-analysis. In proceedings of: EuroEpi 2013 and NordicEpi2013, at <http://link.springer.com/journal/10654/28/1/suppl/page/1>, Volume: 28.

Areias C, Nunes C, **Costa Veiga A**, Briz T – Pulmonary Tuberculosis in Continental Portugal 2000-2010: temporal trends clustering as a tool for control evaluation. In proceedings of: EuroEpi 2013 and NordicEpi2013, at <http://link.springer.com/journal/10654/28/1/suppl/page/1>, Volume: 28.

questão ética, a qual não pode ser descurada. Possíveis modificações que melhorem as condições de saúde das populações, que não são realizadas porque simplesmente os dados disponíveis não foram objecto de estudo é em si mesmo uma questão moral e ética que as instituições em geral, e as de saúde em particular, devem equacionar nos seus planos de acção.

Além do novo conhecimento que é tornado visível, envolve a aplicação e o apuramento dos métodos e das técnicas de investigação escolhidos e facilita a localização de aspectos dessas bases que carecem de melhorias, promovendo o seu valor social. Desta forma as instituições e os cidadãos podem tirar mais partido da investigação realizada com a informação existente.

O não cruzamento de dados e, muitas vezes, o longo caminho a percorrer até à disponibilização dos mesmos impede as mais-valias decorrentes deste processo. À semelhança do observado nos países nórdicos a informação deveria poder ter impacte não só ao nível global mas individual, com melhorias significativas dos cuidados de saúde prestados.

Globalmente Portugal ainda tem um longo caminho a percorrer no âmbito dos sistemas de informação. Apesar de se apresentar como um país, a par de outros países mais desenvolvidos, muito integrador dos sistemas de informação, peca pela falta de comunicação existente entre os mesmos.

Por exemplo, a real comunicação entre os dados do SVIG-TB, o Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e o Sistema de Informação dos Certificados de Óbito (SICO), iria permitir que a notificação fosse realizada apenas uma vez e que, por exemplo, o estudo da *morte* durante o tratamento para a TB pudesse ser efectuado com o conhecimento real da sua causa.

Por outro lado, o caso da análise dos dados do SVIG-TB, com a cooperação existente há vários anos entre a Academia e o Programa Nacional para a TB, é um excelente exemplo de uma parceria frutuosa. Tem demonstrado resultados úteis em ambos os contextos, com reuniões entre os parceiros e discussão de ideias com publicações científicas concretas.

Ao concluir este capítulo, importa ressaltar que o presente trabalho representa um pequeno mas efectivo contributo na redução do peso comunitário da TB.

CAPÍTULO IV – RESULTADOS

CAPÍTULO IV – RESULTADOS

O capítulo dos resultados, à semelhança do anterior, encontra-se dividido nas duas abordagens principais realizadas para cumprimento dos objectivos a que a presente investigação se propôs. Neste contexto, inicia com a apresentação da revisão sistemática da literatura e meta-análise, sendo seguida da identificação do estudo do insucesso e seus factores em Portugal Continental nas suas diferentes análises.

1. Factores de insucesso terapêutico relatados em doentes com tuberculose pulmonar

1.1 Caracterização global dos artigos incluídos na revisão da literatura

A pesquisa electrónica inicial nas bases consultadas identificou 629 referências bibliográficas, das quais apenas 230 apresentavam gratuitamente o texto integral e 113 eram referências duplicadas (identificadas pelo *software* de gestão bibliográfica Mendeley®). Deste modo, foram analisadas 117 referências, primeiro pelo título e depois *abstract*, tendo sido excluídas 71 após aplicação dos critérios de inclusão.

A realização de pesquisa adicional, de forma a poder valorizar também referências relevantes não detectadas antes, permitiu incluir ainda 17 artigos, resultantes da pesquisa manual realizada à revista científica de referência (11 artigos) e da pesquisa às referências bibliográficas de documentos na área da TB, anteriores revisões e relatórios da WHO (6 artigos).

Foram então seleccionados 63 artigos para leitura integral, dos quais 22 foram excluídos após aplicação dos critérios. Deste modo, a revisão sistemática e meta-análise foi realizada em 41 artigos, conforme pode ser observado no diagrama ilustrativo das fases de selecção dos estudos (Figura n.º 10).

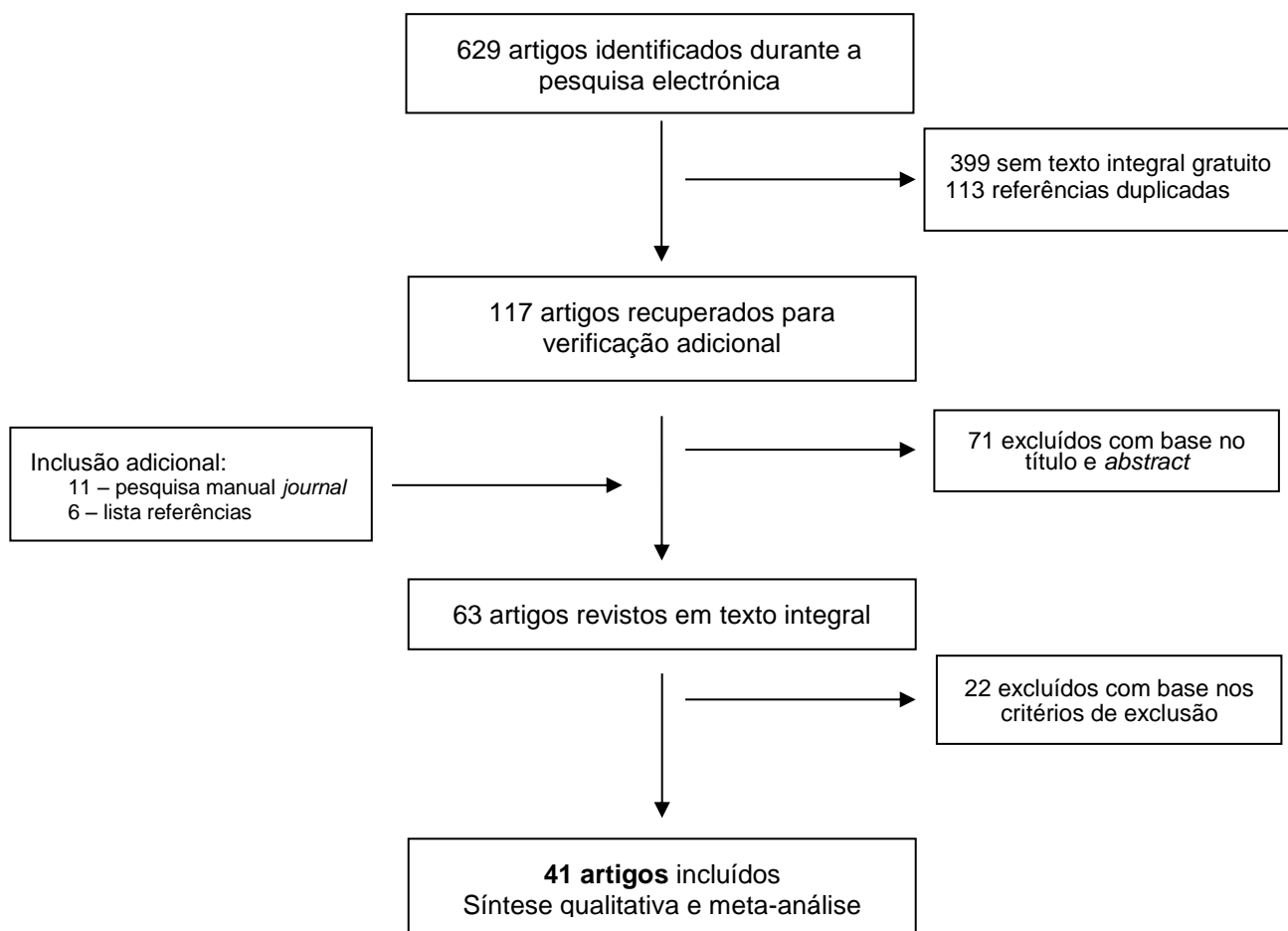


Figura n.º 10 – Diagrama ilustrativo das fases de selecção dos estudos

Os 41 artigos incluídos reportaram resultados terapêuticos de 25 países (tanto de baixa, como de elevada carga global de TB) e foram publicados entre 2000 e 2012, tendo 17 sido publicados nos últimos seis anos. O número de casos em cada artigo variou entre 86 e 20461, com períodos de estudo situados entre 1993 e 2011. Vinte e seis artigos incluíram apenas doentes adultos (≥ 15 anos), e os restantes artigos não restringiram a idade. Todos os estudos identificaram um maior número de doentes do sexo masculino. No que se refere ao tipo de estudo, a maioria ($n=33$) foram estudos de coortes, existindo ainda quatro estudos de caso-controlo e quatro ensaios controlados aleatorizados. Uma parte dos estudos ($n=19$) recorreu a bases de dados dos sistemas de vigilância nacionais e os restantes ($n=22$) recorreram a entrevistas aos doentes e/ou aos processos clínicos recolhidos em hospitais ou centros de diagnóstico pneumológico locais.

O Quadro n.º 5 sistematiza as principais características dos estudos revistos, podendo ser observada a totalidade da informação recolhida nos anexos II e III.

Quadro n.º 5 – Sumário das características globais dos artigos revistos

ID	Primeiro autor (ano)	País	Tipo de estudo	População em estudo	Período	Sucesso terapêutico (%; IC95%)
1	AKHTAR (2011) ^{*,C&TC,S}	Paquistão	quasi-experimental	casos de arquivos clínicos	Jan 2003 Jan 2005	74,9; 71,2-78,3
2	ALISJAHBANA (2007) ^{*,C,I}	Indonésia	coortes	casos de arquivos clínicos	Out 2000 Dez 2005	79,7; 76,3-82,6
3	ANUNNATSIRI (2005) ^{*,C&TC,I}	Tailândia	coortes	casos de arquivos clínicos	Jan 1999 Dez 2001	30,5; 24,9-36,8
4	ANUWATNONTAKATE (2008) ^{§,C&TC,S}	Tailândia	quasi-experimental	casos do sistema de notificação	Out 2004 Set 2006	74,3; 73,3-75,3
5	AWAISU (2011) ^{§,C&TC,S}	Malásia	quasi-experimental	casos de arquivos clínicos	Jun 2008 Dez 2009	87,2; 78,4-92,8
6	BALASUBRAMANIAN (2000) ^{§,C,I}	Índia	coortes	casos de arquivos clínicos	Fev 1995 Fev 1996	86,0; 80,5-90,2
7	BAO (2007) ^{§,C&TC,S}	China	coortes	casos do sistema de notificação	1993-2002	88,0; 87,3-88,8
8	BASHOUR (2003) ^{§,C&TC,I}	República Árabe da Síria	coortes	casos de arquivos clínicos	Jan 2002 Jul 2002	80,6; 77,1-83,7
9	BAUSSANO (2008) ^{*,C&TC,I}	Itália	coortes	casos do sistema de notificação	2001-2005	56,5; 54,0-58,9
10	BERHE (2012) ^{*,C&TC,I}	Etiópia	coortes	casos de arquivos clínicos	Set 2009 Jun 2011	87,7; 84,2-90,6
11	BLOSS (2012) ^{§,C&TC,I}	China	coortes	casos do sistema de notificação	Jan 2007 Jun 2008	81,1; 80,3-81,8
12	BUMBURIDI (2006) ^{§,C,I}	República do Cazaquistão	coortes	casos do sistema de notificação	2000-2002	72,2; 71,6-72,8
13	CHENGSONN (2009) ^{§,C&TC,I}	Tailândia	coortes	casos de arquivos clínicos	Out 2004 Set 2006	74,6; 73,6-75,6
14	CHIANG (2009) ^{*,C&TC,I}	China	coortes	casos do sistema de notificação	Jan 2003 Dez 2003	73,1; 70,4-75,6
15	CHUNG (2007) ^{*,C&TC,S}	China	coortes	casos do sistema de notificação	Jan 2003 Jun 2003	68,9; 64,2-73,3
16	DIEL (2003) ^{*,C&TC,I}	Alemanha	coortes	casos do sistema de notificação	Jan 1997 Dez 1999	80,3; 76,7-83,5
17	FARAH (2005) ^{§,C&TC,I}	Noruega	coortes	casos do sistema de notificação	1996-2002	83,1; 80,0-85,7
18	FAUSTINI (2008) ^{*,C&TC,I}	Itália	caso-controlo	casos do sistema de notificação	Jan 1999 Dez 2001	49,8; 46,4-53,3
19	HELBLING (2002) ^{*,C&TC,I}	Suíça	coortes	casos do sistema de notificação	Jul 1996 Jun 1997	78,9; 73,5-83,4
20	JAKUBOWIAK (2007) ^{§,C&TC,I}	Rússia	caso-controlo	casos do sistema de notificação	Set 2002 Mar 2003	80,0; 78,1-81,8
21	JASMER (2004) ^{*,C&TC,S}	Estados Unidos da América	coortes	casos do sistema de notificação	Jan 1998 Dez 2000	82,0; 77,8-85,6

[§] casos novos. ^{*} casos novos e retratamentos. ^I insucesso. ^S sucesso. ^C curado. ^{TC} tratamento completado. ^{C&TC} curado+tratamento completado.

Quadro n.º 5 – Sumário das características globais dos artigos revistos (cont.)

Controlo da Tuberculose Pulmonar em Portugal – Resultados

ID	Primeiro autor (ano)	País	Tipo de estudo	População em estudo	Período	Sucesso terapêutico (%; IC95%)
22	JINDANI (2004) ^{§,C,I}	África/Ásia	ensaio controlado aleatorizado	casos de arquivos clínicos	Mar 1998 Dez 2001	91,0; 89,2-92,5
23	KLIIMAN (2010) ^{¶,C&TC,I}	Estónia	coortes retrospectivo	casos do sistema de notificação	Jan 2003 Dez 2005	87,2; 84,8-89,2
24	KRAPP (2008) ^{§,C,I}	Peru	coortes retrospectivo	casos de arquivos clínicos	Jan 1995 Set 2004	92,8; 90,5-94,5
25	LEE (2007) ^{¶,C&TC,I}	China	coortes	casos de arquivos clínicos	2002	71,7; 64,4-78,0
26	MATEUS-SOLARTE (2008) ^{§,TC,I}	Colômbia	coortes	casos de arquivos clínicos	Set 2003 Nov 2005	34,7; 29,5-40,2
27	MISHRA (2005) ^{¶,TC,I}	Nepal	caso-controlo	casos do sistema de notificação	Jul 1999 Jul 2001	86,1; 82,1-89,3
28	NEWELL (2006) ^{§,C&TC,S}	Nepal	ensaio controlado aleatorizado	casos do sistema de notificação	Jul 2002 Jul 2003	86,4; 84,1-88,5
29	NIK NOR (2011) ^{¶,C&TC,I}	Malásia	coortes retrospectivo	casos do sistema de notificação	2006-2007	93,0; 90,3-95,0
30	ORMEROD (2002) ^{§,C&TC,S}	Reino Unido	coortes	casos do sistema de notificação	1988-1998 1999-2000	89,0; 84,0-92,6
31	PARWATI (2010) ^{§,C,I}	Indonésia	coortes	casos de arquivos clínicos	Out 2000 Dez 2005	83,8; 80,1-86,9
32	PUNGRASSAMI (2002) ^{§,C,I}	Tailândia	coortes	casos de arquivos clínicos	Set 1999 Out 1999	75,2; 70,8-79,1
33	RANGE (2005) ^{§,C,S}	República Unida da Tanzânia	ensaio controlado aleatorizado	casos de arquivos clínicos	Ago 2001 Jul 2002	87,9; 84,4-90,6
34	SHARGIE (2007) ^{§,C&TC,I}	Etiópia	coortes	casos de arquivos clínicos	Set 2002 Abr 2004	76,7; 72,4-80,6
35	SINGLA (2006) ^{¶,C&TC,S}	Arábia Saudita	coortes retrospectivo	casos de arquivos clínicos	Jan 1998 Dez 1999	71,8; 68,4-75,0
36	SINGLA (2009) ^{§,C,I}	Índia	caso-controlo	casos de arquivos clínicos	Jun 2006 Fev 2008	98,2; 97,7-98,7
37	SOARES (2006) ^{§,C&TC,S}	Brasil	coortes	casos de arquivos clínicos	Jan 2000 Dez 2001	73,8; 72,9-74,6
38	VASANKARI (2007) ^{§,C&TC,I}	Finlândia	coortes	casos do sistema de notificação	Jan 1995 Dez 1996	70,1; 66,4-73,6
39	VISSER (2011) ^{§,C,S}	África do Sul	ensaio controlado aleatorizado	casos de arquivos clínicos	Mai 2005 Ago 2008	56,5; 48,6-64,1
40	WALLEY (2001) ^{§,C&TC,S}	Paquistão	ensaio controlado aleatorizado	casos de arquivos clínicos	Set 1996 Jun 1998	64,6; 60,3-68,7
41	XU (2010) ^{§,C&TC,S}	China	coortes	casos de arquivos clínicos	Out 2006 Set 2007	74,5; 70,4-78,1

[§] casos novos, [¶] casos novos e retratamentos. ^I insucesso, ^S sucesso. ^C curado, ^{TC} tratamento completado, ^{C&TC} curado+tratamento completado

A maioria dos artigos incluiu apenas casos novos enquanto os restantes incluíram casos novos e retratamentos (ID: 1-3, 9, 10, 14-16, 18, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 35).

No que se refere à definição de sucesso terapêutico, em dez dos estudos (ID: 2, 6, 12, 22, 24, 31-33, 36, 39) foi utilizada a categoria de curado (doentes em que o sucesso de tratamento se encontra documentado com a negatificação do teste de baciloscopia), em dois deles (ID: 26, 27) foi utilizada a categoria de tratamento completado e os restantes consideraram ambas. A maioria dos estudos explorou o resultado terapêutico de insucesso, apesar de 14 estudos (ID: 1, 4, 5, 7, 15, 21, 28, 30, 33, 35, 37, 39-41) terem estudado preditores de sucesso.

No que se refere à avaliação da qualidade dos artigos verificou-se uma média (\pm desvio padrão) de $10,9 \pm 0,998$ pontos (Anexo VII), em que a maioria ($n=24$) apresentava um *score* de 11 e 12 pontos. Todos os estudos cumpriram os critérios de finalidade, revisão relevante da literatura, adequação do desenho do estudo, descrição da amostra e conclusões. O consentimento informado (oral ou escrito) foi obtido em todos os estudos em que era obrigatório. Em grande parte dos estudos ($n=21$), as limitações do estudo foram reconhecidas pelos autores. A pior cotação está relacionada com o facto de os autores não mencionarem claramente a importância clínica dos seus achados.

1.2 Taxa combinada de sucesso terapêutico

A taxa combinada de sucesso terapêutico foi de 78,9% (IC95%: 76,3%-81,3%), aumentando para 80,9% (IC95%: 78,1%-83,5%) quando a análise incluiu apenas estudos com casos novos de TBP (25 estudos).

Em ambos as situações aplicou-se o modelo *random-effects*, tendo por base os pressupostos de Borenstein e colegas (2010), uma vez que este modelo permite que a medida de efeito tenha valores diferentes entre estudos (aceita que os estudos partilhem o mesmo valor da medida de efeito, mas também permite que o valor da medida de efeito varie entre os estudos) e dado que os estudos foram realizados por investigadores de forma independente. Nas Figura n.º 11 (41 estudos) e Figura n.º 12 (25 estudos) podem observar-se os gráficos característicos da meta-análise (*Forest plots*) que mostram a taxa de sucesso, o respectivo IC95% e o peso relativo de cada estudo incluído na análise, assim como, na última linha, a taxa combinada de sucesso terapêutico representada por (♦).

Controlo da Tuberculose Pulmonar em Portugal – Resultados

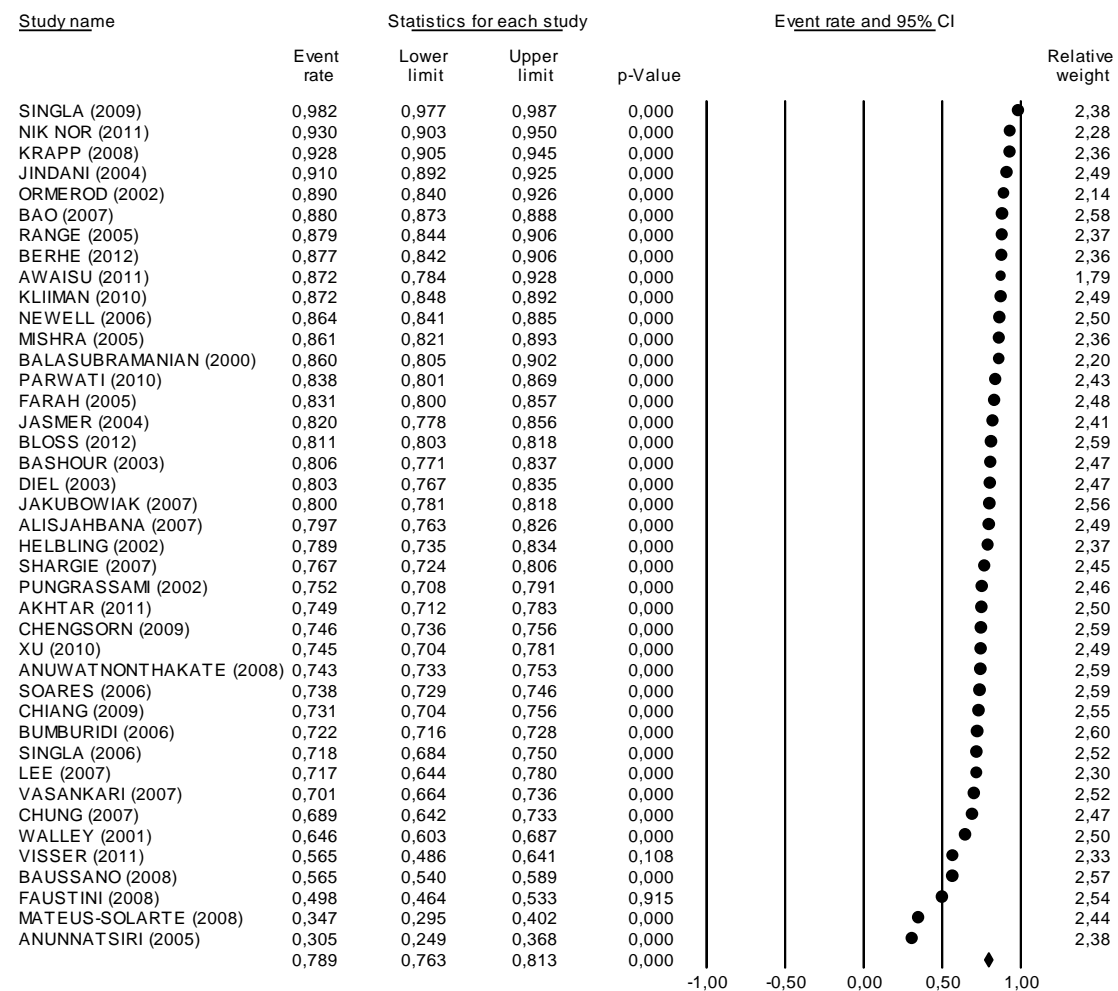


Figura n.º 11 – Forest plot. Representação da percentagem de sucesso terapêutico e IC95%. Meta-análise de 41 estudos

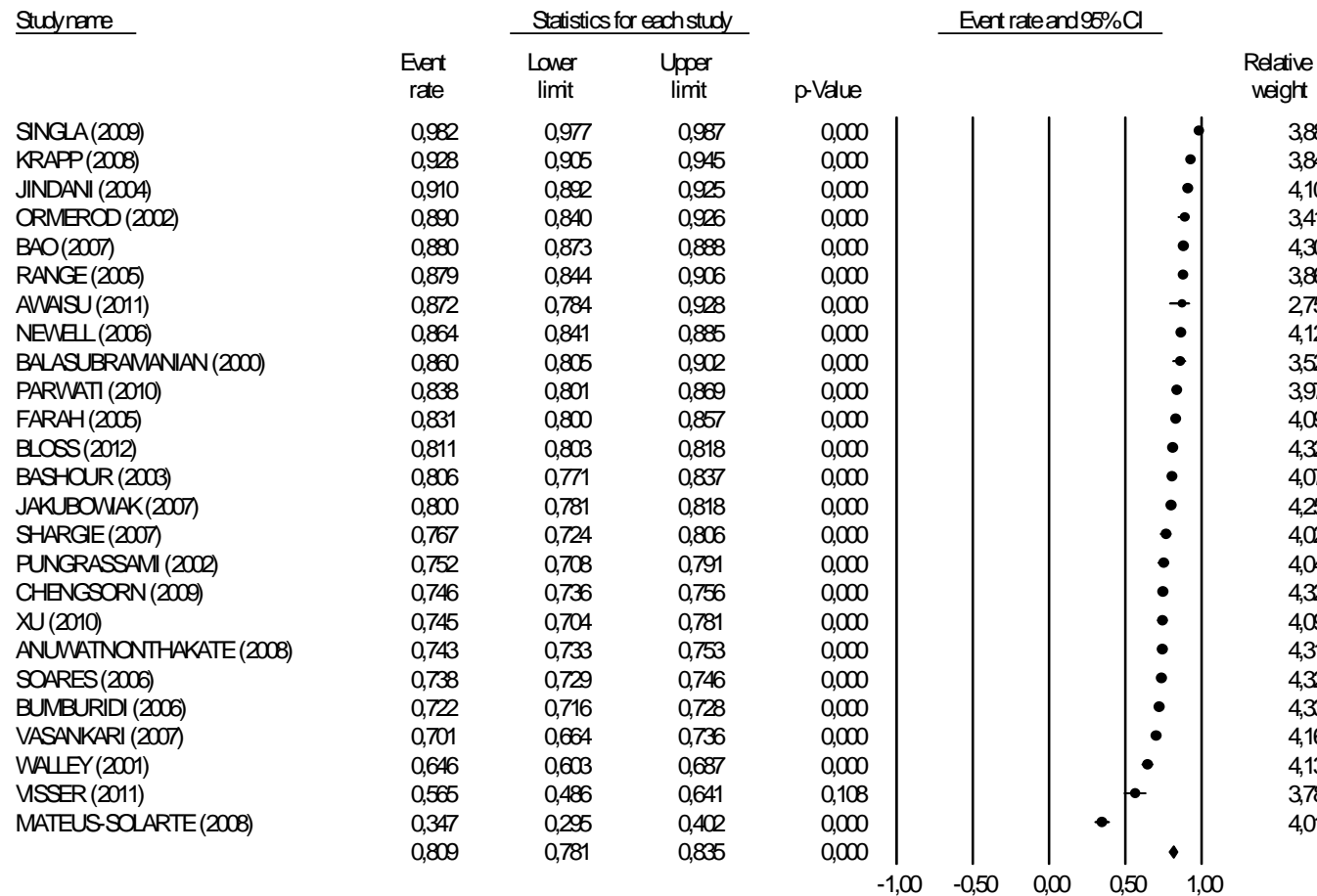


Figura n.º 12 – Forest Plot. Representação da percentagem de sucesso terapêutico e IC95%. Meta-análise de 25 estudos, casos novos

O evento estudado (sucesso terapêutico) apresentou taxas com valores que variaram entre 34,7% (país de baixa incidência, amostra de 300 doentes, tratamento completado) e 98,2% (país com elevada incidência, amostra de 2726 doentes, resultado terapêutico curado).

O peso relativo dos estudos variou, entre 1,79 (n=86) e 2,60 (n=20461).

Quanto à identificação da heterogeneidade estatística, a análise visual evidenciou que os resultados não são semelhantes e que nem sempre os intervalos de confiança se sobrepõem. O teste Q de Cochrane apresentou valores de $p < 0,05$, pelo que se rejeitou a hipótese nula, evidenciando-se a existência de heterogeneidade. A estatística I^2 corroborou este achado, dado que ambas as análises apresentaram percentagens elevadas (Tabela n.º 9) revelando, de acordo com Higgins e Green (2011), heterogeneidade considerável.

Os *Funnel Plot* (anexo VIII e IX, respectivamente, 41 e 25 estudos) e os testes de *Begg and Mazumdar's* e *Egger's regression intercept* evidenciaram ausência de viés de publicação: os estudos distribuíam-se simetricamente quanto à medida de efeito e os testes apresentavam valores de p superiores a 0,05 (ainda Tabela n.º 9).

Não se verificaram diferenças significativas no resultado obtido de cada vez que se excluiu um estudo da análise (*one study excluded*).

Tabela n.º 9 – Resultados dos testes de heterogeneidade e viés de publicação

Sub-grupo	n	Teste de heterogeneidade			Viés de publicação			
		Q	p	I^2 (%)	Begg's test Kendall's tau	p	Egger's test SE	p
Todos os estudos	41	2909,42	0,000	98,63	0,204	0,061	1,947	0,221
Estudos que incluem apenas casos novos	25	1938,10	0,000	98,76	0,163	0,252	2,517	0,098

SE: standard error

Em síntese, a taxa de sucesso terapêutico global nos estudos identificados situou-se abaixo da meta estabelecida pela WHO para o sucesso terapêutico, ainda que apresentando-se mais elevada quando apenas foram incluídos estudos utilizando casos novos. Foi identificada heterogeneidade nos estudos revistos, não tendo sido identificado viés de publicação. O método de constituição da amostra nos estudos contemplou a entrevista, consulta de processos clínicos e acesso a bases de dados dos sistemas de notificação. Os artigos seleccionados realizaram o estudo de preditores de sucesso e de insucesso terapêutico.

1.3 Factores associados aos resultados terapêuticos: o caso particular do insucesso

A revisão dos artigos permitiu identificar factores associados a resultados terapêuticos de sucesso e insucesso, que foram agrupados nas quatro categorias já referidas. O Quadro n.º 6 apresenta, por categoria e resultado terapêutico, os estudos que identificaram os diferentes factores.

Quadro n.º 6 – Distribuição dos estudos por resultado terapêutico e factor identificado

Grupo	Factor de risco identificado	ID Estudos	
	Resultado terapêutico	Sucesso	Insucesso
Sociodemográfico e económico	Idade jovem	7	
	Idade > 65 anos		3, 10, 11, 12, 13, 17, 18
	Sexo feminino	28	
	Sexo masculino		3, 8, 11, 12, 13, 32, 38
	Desemprego		10, 12, 20, 23, 27
	Estado de sem-abrigo		9, 12, 16, 20
	Residência urbana		12, 23
	Doente vive sozinho ou sem suporte familiar		26
	N.º de pessoas que partilham quarto: >2		26
	Agregado familiar superior a 5 pessoas		10
	Estado civil: divorciado/viúvo		13
	Reclusão anterior		12
	Analfabetismo		8
	Origem geográfica/nacionalidade: emigrante		13, 18
	Status legal desconhecido		19
Comportamental	Dependência alcoólica		12, 16, 20, 23
	Dependência de drogas IV		16
Relacionado com a doença	Co-morbilidades		25, 32
	VIH		3, 13, 29, 32
	Cancro, doenças infecciosas, renais e respiratórias		14
	<i>Diabetes mellitus</i>		2
	Resultados radiológicos e presenças de cavitações		29, 36
	Genótipo <i>Beijing</i> versus genótipo <i>não-Beijing</i>		31
	Ganho de peso corporal inferior a 5% no final do tratamento		24
Relacionado com o tratamento	História de tratamento prévio		12, 16, 20, 23, 25
	Tipo de esquema terapêutico		17, 18, 22, 38
	Distância de casa ao centro de tratamento		26, 34
	Custo de deslocação ao centro de tratamento		27
	TOD versus outro tipo de supervisão de tratamento	1, 4, 15, 21, 28	6, 11
	Tipo de médico/hospital (pneumologista/outro)	15	3, 38

Quadro n.º 6 – Distribuição dos estudos por resultado terapêutico e factor identificado (cont.)

Grupo	Factor de risco identificado	ID Estudos	
	Resultado terapêutico	Sucesso	Insucesso
	Adesão ao tratamento (sim/não)	7	8, 36, 38
	Satisfação com o profissional de saúde (sim/não)	1	6

De entre os factores sociodemográficos e económicos os mais estudados (n=8) e identificados foram o sexo e a idade, verificando-se que a idade >65 anos e o sexo masculino são factores que contribuem para o insucesso em doentes com TBP.

Na categoria dos factores comportamentais, o factor relacionado com o insucesso mais estudado foi o abuso de álcool (n=4).

De entre os factores relacionados com a doença, destaca-se a co-infecção TB/VIH como factor de insucesso, identificado em quatro estudos.

Na categoria dos factores relacionados com o tratamento, a história de tratamento anterior (n=5) destaca-se como o factor que contribui para o insucesso, seguido do esquema terapêutico (n=4).

A supervisão do tratamento destacou-se como um factor promotor do sucesso do tratamento (n=5), havendo ainda outros estudos que identificaram com o mesmo efeito factores como a idade jovem, o sexo feminino e a adesão ao tratamento.

Em anexo apresentam-se quadros pormenorizados que sistematizam os factores estudados em cada artigo para o sucesso (Anexo X) e insucesso (Anexo XI) terapêutico, mostrando-se depois o factor identificado significativamente nas diferentes categorias, valor de OR e respectivo IC95%.

A meta-análise foi realizada para estimar a OR combinada para seis factores de risco de insucesso, compreendidos nas respectivas categorias: sociodemográficos e económicos (sexo masculino, desemprego, sem-abrigo), comportamentais (dependência alcoólica), relacionados com a doença (co-morbilidades) e relacionados com o tratamento (história de tratamento anterior).

A Tabela n.º 10 sistematiza a OR combinada, o respectivo IC95%, bem como os valores encontrados na medição da heterogeneidade e verificação do viés de publicação.

Tabela n.º 10 – Meta-análise: factores de risco relacionados com o insucesso terapêutico

Factor de risco	n	OR estimada	IC95%	Teste heterogeneidade			Viés de publicação			
							Begg's test		Egger's test	
				Q	p	I ² (%)	Kendall's tau	p	SE	p
Co-morbilidades (VIH+) ⁺	3	9,27	5,06 – 13,49	3,95	0,139	49,32	0,666	0,296	0,070	0,023
Desemprego*	5	3,82	1,80 – 5,83	22,99	0,000	82,60	0,500	0,220	0,233	0,001
Sem-abrigo*	4	3,29	1,66 – 4,92	9,02	0,029	66,74	0,833	0,089	0,610	0,076
Dependência alcoólica*	4	2,65	1,68 – 3,63	8,68	0,034	65,45	0,833	0,089	0,848	0,165
História de tratamento anterior ⁺	4	2,22	1,70 – 2,74	4,52	0,210	33,65	0,833	0,089	0,197	0,010
Sexo masculino*	8	1,43	1,21 – 1,64	26,60	0,000	73,69	0,518	0,083	0,140	0,000

*Random-effects model. +Fixed-effects model. SE :standard error.

Foram usados os modelos *fixed-effects* ou o *random-effects* de acordo com o valor de I^2 calculado, escolhendo-se o modelo *random-effects* quando esse valor foi superior a 60%.

Não se verificou evidência estatística de viés de publicação (*Begg's e Egger's test*).

A co-infecção TB/VIH apresentou o valor mais elevado de OR combinada (OR=9,27; IC95%: 5,06-13,49) tendo o sexo masculino revelado o mais baixo (OR=1,43; IC95%: 1,21-1,64).

A revisão sistemática da literatura permitiu identificar os principais estudos realizados na década estudada que contemplam os determinantes de resultado terapêutico em doentes com TBP, tendo depois focado para a vertente do insucesso.

A inclusão da meta-análise quantificou dois indicadores fundamentais no estudo do insucesso: a taxa de sucesso global (contextualização) e a OR para os diferentes factores de risco mais estudados pelos investigadores (para futura comparação com os resultados empíricos). O enquadramento gerado nesta fase foi essencial para alicerçar as decisões tomadas na componente do estudo empírico.

2. Definição de um modelo preditivo de insucesso terapêutico em Portugal Continental

A procura do modelo preditivo de insucesso que melhor levará em conta a realidade nacional conhecida e as suas especificidades obrigou à realização de diferentes etapas apresentadas de seguida.

Inicia-se a apresentação dos resultados pela caracterização geral da população de casos de TBP em estudo (SVIG-TB 2000-2010).

2.1 Caracterização geral dos casos de tuberculose pulmonar notificados de 2000 a 2010

De janeiro de 2000 a Dezembro de 2010, em Portugal Continental, foram incluídas no SVIG-TB 54136 notificações (TB-doença e TB-infecção), das quais 28615 correspondiam a casos de TBP. Verificou-se um decréscimo do número de notificações ao longo dos anos, de 11,2% para 6,4%, respectivamente nos anos de 2000 e 2010.

Destes casos de TBP, 26518 (93%) tiveram resultado terapêutico definido, sendo o ano de 2010 o que apresentava, à data da análise, o maior número de doentes ainda em tratamento (n=836).

Ao longo do período em estudo foram os distritos de Porto e Lisboa os que tiveram um número de casos mais elevado (n=14470, 54,6%). Já o distrito de Évora apresentou globalmente o menor número (n=156, 0,59%).

Quanto ao perfil sociodemográfico dos casos de TBP, este mostra uma predominância do sexo masculino (70,8%), uma idade média de 43,56±17,67 anos e uma idade mediana de 41 anos, sendo a classe etária dos 15 aos 44 anos a que inclui o maior número de casos (56,9%).

A maioria dos casos de TBP (93,9%) não pertencia às profissões de risco identificadas no formulário, e de entre as profissões de risco, os trabalhadores do Serviço Nacional de Saúde (SNS) foram os notificados em maior número (4,4%).

Quanto ao local de nascimento, a maioria eram nativos (88,4%). No que diz respeito aos grupos de risco (conforme identificados no formulário de notificação do SVIG-TB), uma minoria era sem-abrigo (2,0%), encontrava-se a residir em residência comunitária (3,7%) ou era recluso (1,5%).

Quanto aos factores relacionados com a doença, a maioria não tinha patologias concomitantes. Dos que tinham, estas patologias eram principalmente VIH-positivos (17,7%) e DM (4,8%).

O meio de detecção primordial foi através do rastreio passivo (sintomas - 90,4%, iniciativa do doente e exame radiológico).

Uma minoria (5%) apresentava resultado “normal” no exame radiológico.

No que diz respeito os factores comportamentais estudados, observou-se que a minoria da população em estudo tinha dependência alcoólica (18,3%), dependência de drogas IV (11,3%) e de outras drogas (9,8%).

Os factores estudados que se relacionam com o tratamento incluem o número de tratamentos anteriores (correspondendo 88,5% a casos novos e 11,5% a retratamentos) e a toxicidade relevante dos fármacos (6,7% apresentaram toxicidade).

Quanto ao resultado obtido no final do tratamento, 11,8% apresentaram insucesso terapêutico (ou seja, *falha terapêutica*, *abandono*, *morte* e *transferência* ou *emigração*).

2.2 Caracterização do insucesso terapêutico

A Tabela n.º 11 sistematiza a distribuição dos casos de TBP para as variáveis em estudo segundo o resultado terapêutico: sucesso (tratamento completado) e insucesso, de acordo com as categorias que o compõem.

Pode observar-se que o *abandono* e a *morte* foram as categorias de insucesso com o maior número de casos.

Tabela n.º 11 – Caracterização da população, estratificada segundo o resultado terapêutico

Factores	Total	Sucesso		Insucesso							
		Tratamento completado		Falha terapêutica		Abandono		Morte		Transferência ou emigração	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Classe etária (anos)											
0-14	449	416	92,7	1	0,2	28	6,2	3	0,7	1	0,2
15-44	15020	13401	89,2	21	0,1	994	6,6	593	3,9	11	0,1
45-64	6869	6192	90,1	12	0,2	231	3,4	433	6,3	1	0,0
≥ 65	4053	3254	80,3	14	0,3	80	2,0	704	17,4	1	0,0
Sexo											
Feminino	7754	7110	91,7	11	0,1	294	3,8	337	4,3	2	0,1
Masculino	18764	16269	86,7	37	0,2	1044	5,6	1402	7,5	12	0,1
Ano de diagnóstico											
2000	3013	2640	87,6	8	0,3	165	5,5	200	6,6	0	0,0
2001	2914	2504	85,9	6	0,2	213	7,3	191	6,6	0	0,0
2002	3082	2698	87,5	2	0,1	187	6,1	195	6,3	0	0,0
2003	2850	2490	87,4	7	0,2	169	5,9	184	6,5	0	0,0
2004	2666	2369	88,9	10	0,4	123	4,6	164	6,2	0	0,0
2005	2476	2184	88,2	4	0,2	118	4,8	170	6,9	0	0,0
2006	2420	2170	89,7	5	0,2	102	4,2	143	5,9	0	0,0
2007	2193	1963	89,5	6	0,3	84	3,8	140	6,4	0	0,0
2008	2052	1850	90,2	0	0,0	67	3,3	135	6,6	0	0,0
2009	1844	1652	89,6	0	0,0	74	4,0	114	6,2	4	0,2
2010	1008	859	85,2	0	0,0	36	3,6	103	10,2	10	1,0
Distrito											
Aveiro	1456	1304	89,6	12	0,8	58	4,0	81	5,6	1	0,1
Beja	455	395	86,8	2	0,4	3	0,7	55	12,1	0	0,0
Braga	1763	1616	91,7	1	0,1	56	3,2	89	5,0	1	0,1
Bragança	213	197	92,5	0	0,0	6	2,8	9	4,2	1	0,5
Castelo Branco	384	362	94,3	0	0,0	6	1,6	16	4,2	0	0,0
Coimbra	467	419	89,7	0	0,0	25	5,4	23	4,9	0	0,0
Évora	156	142	91,0	0	0,0	2	1,3	12	7,7	0	0,0
Faro	1298	1075	82,8	0	0,0	113	8,7	110	8,5	0	0,0
Guarda	239	215	90,0	0	0,0	10	4,2	14	5,9	0	0,0
Leiria	563	508	90,2	0	0,0	20	3,6	35	6,2	0	0,0
Lisboa	6851	5935	86,6	9	0,1	489	7,1	413	6,0	5	0,1
Portalegre	201	179	89,1	0	0,0	7	3,5	15	7,5	0	0,0
Porto	7619	6704	88,0	3	0,0	388	5,1	520	6,8	4	0,1
Santarém	654	584	89,3	0	0,0	15	2,3	55	8,4	0	0,0
Setúbal	2517	2207	87,7	10	0,4	94	3,7	206	8,2	0	0,0
Viana do Castelo	630	577	91,6	8	1,3	11	1,7	34	5,4	0	0,0
Vila Real	455	407	89,5	2	0,4	16	3,5	30	6,6	0	0,0
Viseu	597	553	92,6	1	0,2	19	3,2	22	3,7	2	0,3
Local de nascimento											
Portugal	23441	20712	88,4	45	0,2	1067	4,6	1607	6,9	10	0,0
Fora de Portugal	3077	2667	86,7	3	0,1	271	8,8	132	4,3	4	0,1
Modo de detecção											
Sintomas	22399	19711	88,0	47	0,2	1118	5,0	1511	6,7	12	0,1
Rastreio	1855	1720	92,7	0	0,0	88	4,7	47	2,5	0	0,0
Post-mortem/Outros	518	430	83,0	1	0,2	26	5,0	60	11,6	1	0,2
História de tratamento anterior											
Não	23468	20912	89,1	32	0,1	1052	4,5	1459	6,2	13	0,1
Sim	3050	2467	80,9	16	0,5	286	9,4	280	9,2	1	0,0

Tabela n.º 11 – Caracterização da população, estratificada segundo o resultado terapêutico (cont.)

Factores	Total	Sucesso		Insucesso							
		Tratamento completado		Falha terapêutica		Abandono		Morte		Transferência ou emigração	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Profissão (área)											
Sistema Nacional de Saúde	842	796	94,5	0	0,0	21	2,5	25	3,0	0	0,0
Residência Comunitária	106	79	74,5	0	0,0	7	6,6	20	18,9	0	0,0
Estabelecimento prisional	116	92	79,3	0	0,0	8	6,9	16	13,8	0	0,0
Dependência alcoólica											
Não	19448	17532	90,1	33	0,2	735	3,8	1136	5,8	12	0,1
Sim	4358	3676	84,4	13	0,3	374	8,6	294	6,7	1	0,0
Dependência drogas IV											
Não	21388	19473	91,0	42	0,2	745	3,5	1118	5,2	10	0,0
Sim	2733	1902	69,6	4	0,1	427	15,6	396	14,5	4	0,1
Dependência de outras drogas											
Não	21311	19265	90,4	41	0,2	792	3,7	1203	5,6	10	0,0
Sim	2311	1775	76,8	2	0,1	307	13,3	223	9,6	4	0,2
Reclusão											
Não	23645	21075	89,1	44	0,2	1087	4,6	1425	6,0	14	0,1
Sim	371	279	75,2	0	0,0	35	9,4	57	15,4	0	0,0
Sem-abrigo											
Não	23561	21046	89,3	42	0,2	1042	4,4	1418	6,0	13	0,1
Sim	473	314	66,4	1	0,2	88	18,6	69	14,6	1	0,2
Residência Comunitária											
Não	23060	20642	89,5	42	0,2	1006	4,4	1358	5,9	12	0,1
Sim	877	633	72,2	2	0,2	120	13,7	120	13,7	2	0,2
Patologias associadas											
Relacionadas com o pulmão	477	363	76,1	0	0,0	11	2,3	103	21,6	0	0,0
Outras patologias (inclui VIH)	7675	6176	80,5	12	0,2	563	7,3	920	12,0	4	0,1
Sem patologias	18268	16766	91,8	36	0,2	760	4,2	696	3,8	10	0,1
Co-infecção TB/VIH											
Não	15079	14076	93,3	32	0,2	435	2,9	531	3,5	5	0,0
Sim	3242	2279	70,3	2	0,1	434	13,4	523	16,1	4	0,1
Diabetes mellitus											
Não	25256	22254	88,1	47	0,2	1318	5,2	1623	6,4	14	0,1
Sim	1262	1125	89,1	1	0,1	20	1,6	116	9,2	0	0,0
Toxicidade relevante											
Não	20696	18940	91,5	28	0,1	790	3,8	929	4,5	9	0,0
Sim	1477	1221	82,7	5	0,3	90	6,1	161	10,9	0	0,0

Foram observados, em Portugal Continental de 2000 a 2010, valores de insucesso terapêutico mais elevados em casos de TBP:

- residentes nos distritos de Lisboa (13,4%) e Porto (12,0%), apresentando-se Castelo Branco como o distrito com o valor mais baixo (5,7%, $p<0,001$);
- com idade igual ou superior a 65 anos (19,7%, $p<0,001$);
- do sexo masculino (13,3% *versus* 8,3%, $p<0,001$);
- de nacionalidade estrangeira (13,3% *versus* 11,6%, $p<0,001$);
- trabalhadores em residências comunitárias (25,5%) e prisões (20,7%), sendo os trabalhadores do SNS os que apresentam o valor mais baixo de insucesso (5,5%, $p<0,001$);
- com dependência alcoólica (15,6% *versus* 9,9%, $p<0,001$), dependência de drogas IV (30,4% *versus* 9,0%, $p<0,001$) e dependência de outras drogas (23,2% *versus* 9,6%, $p<0,001$);
- reclusos (24,8% *versus* 10,9% $p<0,001$), sem-abrigo (33,6% *versus* 10,7% $p<0,001$) e que vivem em residências comunitárias (27,8% *versus* 10,5%, $p<0,001$);
- com patologias relacionadas com o pulmão (23,9%) e co-infecção TB/VIH (29,7% *versus* 6,7%, $p<0,001$), verificando-se para os doentes diabéticos um valor mais baixo, porém a diferença não se mostrou significativa (10,9% *versus* 11,9%, $p=0,269$);
- retratamentos (19,1% *versus* 10,9%, $p<0,001$) ou que no decurso do tratamento apresentaram toxicidade aos fármacos considerada relevante (17,3% *versus* 8,5%, $p<0,001$).

A análise do ano de notificação mostra valores de insucesso muito próximos entre si, destacando-se o ano de 2010 por naturalmente decorrerem, no momento da análise, mais casos ainda em tratamento, portanto não contabilizáveis quanto ao desfecho.

2.3 Associação entre o insucesso terapêutico e os seus factores

A Tabela n.º 12 sistematiza a informação apurada na caracterização da relação entre o insucesso terapêutico e os factores potencialmente explicativos de acordo com a literatura em estudo, globalmente (2000 a 2009) e nos dois sub-períodos (2000-2004 e 2005-2009), num total de 24950 casos de TBP com resultados conhecidos. Foi também identificado o valor p (segundo o teste de independência do Qui-quadrado) alertando para diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em estudo.

Tabela n.º 12 – Caracterização do insucesso terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar segundo os factores em estudo, Portugal Continental, 2000-2009 e nos dois sub-períodos

Factores	Global No. (%)	p	2000-2004 No. (%)	p	2005-2009 No. (%)	p
Ano de diagnóstico						
2000-2004	1795 (12,7)	<0,001				
2005-2009	1152 (10,7)					
Sexo						
Feminino	593 (8,2)	<0,001	351 (8,6)	<0,001	242 (7,7)	<0,001
Masculino	2354 (13,3)		1444 (14,3)		910 (12,0)	
Classe etária (anos)						
15 – 24	166 (6,5)	<0,001	119 (7,4)	<0,001	47 (4,9)	<0,001
25 – 44	1400 (11,7)		929 (13,4)		471 (9,4)	
45 – 64	639 (9,7)		339 (9,6)		300 (9,9)	
≥ 65	742 (19,2)		408 (19,2)		334 (19,2)	
Local de nascimento						
Portugal	2564 (11,6)	0,014	1560 (12,3)	0,001	1004 (10,7)	0,859
Fora de Portugal	383 (13,2)		235 (15,3)		148 (10,8)	
Profissão (área)						
Sistema Nacional de Saúde	40 (5,1)	<0,001	26 (6,4)	<0,001	14 (3,7)	<0,001
Residência Comunitária	27 (28,1)		14 (27,5)		13 (28,9)	
Estabelecimento Prisional	23 (20,7)		18 (25,7)		5 (12,2)	
Outros cuidados de saúde	3 (3,5)		1 (2,0)		2 (5,4)	
Outra	1563 (9,3)		947 (9,9)		616 (8,4)	
Resultado Radiologia						
Normal	159 (13,5)	<0,001	111 (14,0)	<0,001	48 (12,3)	<0,001
Cavitações (sim)	1058 (9,5)		620 (10,2)		438 (8,6)	
Cavitações (não)	1348 (12,8)		816 (13,9)		532 (11,3)	
Co-infecção TB/VIH						
Não	904 (6,5)	<0,001	433 (6,9)	<0,001	471 (6,1)	<0,001
Sim	925 (29,6)		550 (32,3)		375 (26,4)	
Diabetes mellitus						
Não	2819 (11,9)	0,164	1726 (12,7)	0,184	1093 (10,7)	0,650
Sim	128 (10,6)		69 (10,9)		59 (10,1)	
Outras co-morbilidades*						
Não	2397 (10,9)	<0,001	1517 (11,9)	<0,001	880 (9,5)	<0,001
Sim	550 (19,1)		278 (20,0)		272 (18,2)	
Dependência alcoólica						
Não	1782 (9,8)	<0,001	1037 (10,4)	<0,001	745 (9,1)	<0,001
Sim	649 (15,5)		402 (17,3)		247 (13,4)	
Dependência drogas IV						
Não	1773 (8,9)	<0,001	1020 (9,3)	<0,001	753 (8,3)	<0,001
Sim	804 (30,4)		531 (33,8)		273 (25,4)	
Dependência de outras drogas						
Não	1903 (9,5)	<0,001	1128 (10,3)	<0,001	775 (8,6)	<0,001
Sim	513 (23,3)		292 (25,8)		221 (20,7)	
Reclusão						
Não	2395 (10,8)	<0,001	1393 (11,5)	<0,001	1002 (10,0)	0,001
Sim	90 (24,8)		62 (29,2)		28 (18,5)	
Sem-abrigo						
Não	2344 (10,6)	<0,001	1377 (11,4)	<0,001	967 (9,7)	<0,001
Sim	154 (33,8)		86 (36,9)		68 (30,5)	
Residência comunitária						
Não	2257 (10,4)	<0,001	1320 (11,1)	<0,001	937 (9,6)	<0,001
Sim	230 (27,8)		137 (31,4)		93 (23,8)	
Tipo de caso						
Caso novo	2382 (10,8)	<0,001	1450 (11,7)	<0,001	932 (9,7)	<0,001
Retratamento	565 (19,3)		345 (19,7)		220 (18,8)	
Toxicidade relevante						
Não	1648 (8,5)	<0,001	965 (9,2)	<0,001	683 (7,7)	<0,001
Sim	236 (16,7)		129 (16,7)		107 (16,8)	

* Exclui VIH e Diabetes.

Verifica-se, na separação em dois sub-grupos temporais, que o período de 2005 a 2009 evidencia menor insucesso face ao período anterior. Na análise global e nos sub-períodos foram verificadas diferenças nos grupos em estudo segundo diferentes preditores, não assumindo significado estatístico as diferenças verificadas por local de nascimento (no sub-período recente) ou quanto à co-existência de DM.

A Tabela n.º 13 descreve as OR, brutas e ajustadas ao sexo e à idade, resultantes da regressão logística binária (método *enter*), em que a variável dependente caracteriza o resultado perante o tratamento (0=sucesso e 1=insucesso, evento em estudo) e as variáveis independentes têm como classe de referência as categorias consideradas na literatura, na sua maioria, como protectoras do insucesso.

Tabela n.º 13 – Factores de risco de insucesso terapêutico, análise bivariada, com e sem ajustamento ao sexo e à idade, Portugal Continental, 2000-2009

Factores	OR	IC95%	p	Ajustada ao sexo e idade		
				OR	IC95%	p
Ano de diagnóstico						
2000-2004	1,21	1,12-1,31	<0,001	1,22	1,13-1,32	<0,001
2005-2009	1			1		
Sexo						
Feminino	1					
Masculino	1,71	1,56-1,88	<0,001			
Classe etária (anos)						
15 – 24	1					
25 – 44	1,92	1,63-2,27	<0,001			
45 – 64	1,56	1,31-1,87	<0,001			
≥ 65	3,44	2,88-4,11	<0,001			
Local de nascimento						
Portugal	1			1		
Fora de Portugal	1,15	1,03-1,30	0,015	1,31	1,16-1,47	<0,001
Profissão (área)						
Outra	1			1		
Sistema Nacional de Saúde	0,53	0,38-0,72	<0,001	0,54	0,39-0,75	<0,001
Residência Comunitária	3,82	2,44-5,98	<0,001	3,66	2,30-5,81	<0,001
Estabelecimento Prisional	2,55	1,61-4,05	<0,001	2,92	1,83-4,66	<0,001
Outros cuidados de saúde	0,35	0,11-1,12	0,077	0,41	0,13-1,30	0,128
Resultados Radiologia						
Normal	1			1		
Cavitações (sim)	0,67	0,56-0,80	<0,001	0,66	0,55-0,79	<0,001
Cavitações (não)	0,94	0,79-1,12	0,496	0,87	0,73-1,04	0,121
Co-infecção TB/VIH						
Não	1			1		
Sim	6,08	5,49-6,74	<0,001	7,27	6,48-8,15	<0,001
Diabetes mellitus						
Não	1			1		
Sim	0,88	0,73-1,06	0,164	0,92	0,76-1,11	0,391
Outras co-morbilidades*						
Não	1			1		
Sim	1,93	1,74-2,14	<0,001	1,89	1,71-2,09	<0,001
Dependência alcoólica						
Não	1			1		
Sim	1,69	1,53-1,86	<0,001	1,68	1,52-1,86	<0,001
Dependência de drogas IV						
Não	1			1		
Sim	4,48	4,07-4,93	<0,001	5,96	5,33-6,66	<0,001
Dependência de outras drogas						
Não	1			1		
Sim	2,88	2,58-3,22	<0,001	3,25	2,89-3,66	<0,001
Reclusão						
Não	1			1		
Sim	2,72	2,14-3,46	<0,001	2,78	2,18-3,56	<0,001
Sem-abrigo						
Não	1			1		
Sim	4,29	3,52-5,24	<0,001	4,43	3,62-5,42	<0,001
Residência comunitária						
Não	1			1		
Sim	3,30	2,82-3,87	<0,001	3,17	2,70-3,72	<0,001
Tipo de caso						
Caso novo	1			1		
Retratamento	1,98	1,79-2,19	<0,001	1,86	1,68-2,06	<0,001
Toxicidade relevante						
Não	1			1		
Sim	2,17	1,87-2,52	<0,001	2,13	1,83-2,48	<0,001

* Exclui VIH e DM.

Todos os factores em estudo apresentaram associação estatisticamente significativa com o insucesso terapêutico, à excepção da patologia associada DM e de resultados radiológicos de *ausência de cavitação* (em comparação com o resultado radiológico normal).

No que se refere aos factores sociodemográficos e económicos, e focando valores de OR não ajustados, o insucesso terapêutico mostrou-se forte ou moderadamente associado de modo positivo em casos de TBP: sem-abrigo (OR=4,29; IC95%: 3,52-5,24), que trabalham em residência comunitária (OR=3,82; IC95%: 2,44-5,98) ou estabelecimento prisional (OR=2,55; IC95%: 1,61-4,05), com idade ≥ 65 anos (OR=3,44; IC95%: 2,88-4,11), 25-44 anos (OR=1,92; IC95%: 1,63-2,27) ou 45-64 anos (OR=1,56; IC95%: 1,31-1,87), que vivem em residência comunitária (OR=3,30; IC95%: 2,82-3,87), reclusos (OR=2,72; IC95%: 2,14-3,46), do sexo masculino (OR=1,71; IC95%: 1,56-1,88) e que nasceram fora de Portugal (OR=1,15; IC95%: 1,03-1,30).

Quanto aos factores comportamentais, a dependência de drogas IV (OR=4,48; IC95%: 4,07-4,93), a dependência de outras drogas (OR=2,88; IC95%: 2,58-3,22) e a dependência alcoólica (OR=1,69; IC95%: 1,53-1,86) encontravam-se associados a resultados terapêuticos de insucesso.

O insucesso surgiu igualmente associado a outros factores relacionados com o risco de adquirir ou desenvolver TB, nomeadamente, à co-infecção TB/VIH (OR=6,08; IC95%: 5,49-6,74) e à existência de outras patologias (OR=1,93; IC95%: 1,74-2,14, VIH e DM excluídas).

Como protectoras do insucesso, evidenciaram-se: as profissões do SNS (OR=0,53; IC95%: 0,38-0,72) e a presença de cavitações (OR=0,67; IC95%: 0,56-0,80, quando comparada com o resultado radiológico normal). O efeito protector da DM não se mostrou estatisticamente significativo (OR=0,88; IC95%: 0,73-1,06).

Nas variáveis relacionadas com o tratamento, o insucesso encontra-se associado a casos que apresentaram toxicidade relevante (OR=2,17; IC95%: 1,87-2,52) e a casos de retratamento (OR=1,98; IC95%: 1,79-2,19).

Ajustando a análise ao sexo e à idade (ainda Tabela n.º 13), os factores e OR calculadas não apresentaram grandes diferenças por comparação com a análise sem ajustamento, verificando-se um aumento destacado para a co-infecção TB/VIH (OR=7,27; IC95%: 6,48-8,15), a utilização de drogas IV (OR=5,96; IC95%: 5,33-6,66) e a dependência de outras drogas (OR=3,25; IC95%: 2,89-3,66).

Assim, na análise não ajustada, foi possível observar que o insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental associa-se a doentes do sexo masculino, com idade ≥ 65 anos, que nasceram fora de Portugal, que trabalham em residência comunitária ou prisional, co-infectados TB/VIH e outras co-morbilidades (excepção feita para a DM), dependentes de drogas IV, álcool e outras drogas, reclusos, sem-abrigo, residentes em residência comunitária, retratamentos e que apresentaram toxicidade relevante aos fármacos.

Para um conhecimento mais aprofundado das relações estudadas, procedeu-se a uma análise estratificada segundo três variáveis identificadas na literatura como determinantes no insucesso: sexo (Tabela n.º 14), tipo de caso (Tabela n.º 15) e co-infecção TB/VIH (Tabela n.º 16).

Tabela n.º 14 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, estratificação segundo o sexo, Portugal Continental, 2000-2009

Factores	sexo masculino			sexo feminino		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Ano de diagnóstico						
2000-2004	1,22	1,12-1,34	<0,001	1,14	0,96-1,35	0,137
2005-2009	1			1		
Classe etária (anos)						
15 – 24	1,00			1,00		
25 – 44	2,07	1,67-2,56	<0,001	1,26	0,95-1,66	0,106
45 – 64	1,51	1,21-1,90	<0,001	1,20	0,86-1,67	0,285
≥ 65	3,39	2,70-4,24	<0,001	3,16	2,37-4,23	<0,001
Local de nascimento						
Portugal	1			1		
Fora de Portugal	1,14	1,00-1,31	0,045	1,26	0,99-1,59	0,058
Profissão (área)						
Outra	1			1		
Sistema Nacional de Saúde	0,67	0,47-0,96	0,029	0,27	0,12-0,61	0,002
Residência comunitária	4,33	2,55-7,33	<0,001	3,09	1,27-7,54	0,013
Estabelecimento prisional	2,50	1,55-4,04	<0,001	1,16	0,15-8,94	0,888
Outros cuidados de saúde	0,36	0,09-1,48	0,158	0,40	0,05-2,91	0,364
Resultados Radiologia						
Normal	1			1		
Cavitações (sim)	0,62	0,50-0,77	<0,001	0,61	0,43-0,86	0,004
Cavitações (não)	0,88	0,71-1,09	0,237	0,93	0,67-1,29	0,660
Co-infecção TB/VIH						
Não	1			1		
Sim	5,30	4,73-5,94	<0,001	8,93	7,06-11,28	<0,001
Diabetes mellitus						
Não	1			1		
Sim	0,70	0,55-0,88	0,002	1,63	1,18-2,25	0,003
Outras co-morbilidades[‡]						
Não	1			1		
Sim	1,84	1,65-2,07	<0,001	2,01	1,58-2,55	<0,001
Dependência alcoólica						
Não	1			1		
Sim	1,44	1,30-1,60	<0,001	2,61	1,88-3,64	<0,001
Dependência de drogas IV						
Não	1			1		
Sim	3,98	3,58-4,42	<0,001	5,95	4,67-7,59	<0,001
Dependência de outras drogas						
Não	1			1		
Sim	2,52	2,24-2,84	<0,001	4,06	3,09-5,34	<0,001
Reclusão						
Não	1			1		
Sim	2,34	1,81-3,03	<0,001	4,39	2,19-8,78	<0,001
Sem-abrigo						
Não	1			1		
Sim	3,62	2,93-4,49	<0,001	7,89	4,59-13,56	<0,001
Residência comunitária						
Não	1			1		
Sim	2,79	2,33-3,34	<0,001	5,52	3,94-7,74	<0,001
Tipo de caso						
Novo caso	1			1		
Retratamento	1,89	1,69-2,11	<0,001	2,09	1,66-2,63	<0,001
Toxicidade relevante						
Não	1			1		
Sim	2,31	1,95-2,74	<0,001	1,97	1,44-2,69	<0,001

‡ Exclui VIH e Diabetes.

Comparando o sexo masculino (n=17723, taxa de insucesso: 12,6%) com o feminino (n=7227, taxa de insucesso: 7,9%) é possível observar diferenças nos valores de OR em diversas variáveis, relacionadas principalmente com factores sociodemográficos e económicos, comportamentais e relacionados com a doença.

No caso da idade, no sexo masculino, além da classe etária ≥ 65 anos (já referida), as classes 25-44 anos (OR=2,07; IC95%: 1,67-2,56) e 45-64 anos (OR=1,51; IC95%: 1,21-1,90) evidenciaram-se como associadas ao insucesso.

Ser profissional do SNS revelou-se protector do insucesso em ambos os sexos; no entanto, homens a trabalhar em residências comunitárias e prisões mostraram, respectivamente, uma probabilidade 4,33 vezes (IC95%: 2,55-7,33) e 2,5 vezes (IC95%: 1,55-4,04) maior de insucesso em relação à classe de referência.

No sexo feminino, a probabilidade de insucesso era maior com os ditos factores de risco, nomeadamente, mulheres sem-abrigo (OR=7,89; IC95%: 4,59-13,26), dependentes de drogas IV (OR=5,95; IC95%: 4,67-7,59), que viviam em residência comunitária (OR=5,52; IC95%: 3,94-7,74), reclusas (OR=4,39; IC95%: 2,19-8,78), dependentes de outras drogas (OR=4,06; IC95%: 3,09-5,34) ou do álcool (OR=2,61; IC95%: 1,88-3,64).

Nas patologias associadas, a probabilidade de insucesso foi mais elevada no sexo feminino para a co-infecção TB/VIH (OR=8,93; IC95%: 7,06-11,28); e a DM revelou-se protectora do insucesso no sexo masculino (OR=0,70; IC95%: 0,55-0,88) e, por outro lado, de risco no sexo feminino (OR=1,63; IC95%: 1,18-2,25).

Tabela n.º 15 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, estratificação segundo o tipo de caso, Portugal Continental, 2000-2009

Factores	Casos Novos			Retratamentos		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Ano de diagnóstico						
2000-2004	1,70	1,54-1,89	<0,001	1,06	0,88-1,28	0,549
2005-2009	1			1		
Sexo						
Feminino	1			1		
Masculino	1,70	1,54-1,89	<0,001	1,54	1,22-1,95	<0,001
Classe etária (anos)						
15 – 24	1			1		
25 – 44	1,66	1,39-1,97	<0,001	3,66	1,83-7,32	<0,001
45 – 64	1,45	1,20-1,74	<0,001	1,96	0,97-3,96	0,062
≥ 65	3,53	2,94-4,23	<0,001	2,54	1,24-5,19	0,010
Local de nascimento						
Portugal	1			1		
Fora de Portugal	1,08	0,95-1,23	0,237	1,67	1,28-2,19	<0,001
Profissão (área)						
Outra	1			1		
Sistema Nacional de Saúde	0,55	0,39-0,77	0,001	0,44	0,17-1,10	0,079
Residência comunitária	4,11	2,56-6,60	<0,001	2,44	0,63-9,50	0,198
Estabelecimento prisional	2,93	1,80-4,77	<0,001	0,95	0,21-4,27	0,946
Outros cuidados de saúde	0,41	0,13-1,31	0,134			
Resultados Radiologia						
Normal	1			1		
Cavitações (sim)	0,68	0,56-0,83	<0,001	0,56	0,36-0,87	0,009
Cavitações (não)	0,98	0,80-1,19	0,810	0,68	0,44-1,04	0,078
Co-infecção TB/VIH						
Não	1			1		
Sim	6,07	5,42-6,81	<0,001	5,26	4,15-6,66	<0,001
Diabetes mellitus						
Não	1			1		
Sim	0,99	0,81-1,20	0,881	0,42	0,22-0,80	0,009
Outras co-morbilidades‡						
Não	1			1		
Sim	2,10	1,88-2,34	<0,001	1,22	0,94-1,58	0,135
Dependência alcoólica						
Não	1			1		
Sim	1,61	1,45-1,80	<0,001	1,58	1,28-1,95	<0,001
Dependência de drogas IV						
Não	1			1		
Sim	4,57	4,11-5,09	<0,001	3,48	2,78-4,35	<0,001
Dependência de outras drogas						
Não	1			1		
Sim	2,90	2,57-3,28	<0,001	2,43	1,89-3,13	<0,001
Reclusão						
Não	1			1		
Sim	2,58	1,96-3,28	<0,001	2,88	1,69-4,90	<0,001
Sem-abrigo						
Não	1			1		
Sim	4,04	3,21-5,09	<0,001	3,97	2,64-5,97	<0,001
Residência comunitária						
Não	1			1		
Sim	3,27	2,74-3,91	<0,001	2,97	2,07-4,27	<0,001
Toxicidade relevante						
Não	1			1		
Sim	2,31	1,96-2,72	<0,001	1,48	1,04-2,10	0,030

‡ Exclui VIH e Diabetes.

Os resultados da análise estratificada segundo o tipo de caso permitem identificar diferenças entre os dois grupos em quatro variáveis.

Para os casos novos (n=22026, taxa de insucesso: 10,3%) a existência de outra patologia (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,10; IC95%: 1,88-2,34) revelou-se um factor significativo de insucesso.

Nos retratamentos (n=2924, taxa de insucesso: 18,15%) a DM (OR=0,42; IC95%: 0,22-0,80) revelou-se protectora, mantendo-se como factores de insucesso a classe etária dos 25-44 anos (OR=3,66; IC95%: 1,83-7,32) e os imigrantes (OR=1,67; IC95%: 1,28-2,19).

Tabela n.º 16 – Factores de insucesso terapêutico, análise bivariada, estratificação segundo a co-infecção TB/VIH, Portugal Continental, 2000-2009

Factores	Sem co-infecção TB/VIH			Co-infecção TB/VIH		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Ano de diagnóstico						
2000-2004	1,15	1,00-1,31	0,047	1,33	1,14-1,56	<0,001
2005-2009	1			1		
Sexo						
Feminino	1			1		
Masculino	1,89	1,59-2,24	<0,001	1,12	0,92-1,37	0,254
Classe etária (anos)						
15 – 24	1			1		
25 – 44	1,25	0,95-1,64	0,111	0,77	0,51-1,16	0,207
45 – 64	1,52	1,14-2,01	0,004	0,68	0,44-1,05	0,084
≥ 65	4,15	3,15-5,48	<0,001	1,03	0,53-2,01	0,936
Local de nascimento						
Portugal	1			1		
Fora de Portugal	1,12	0,92-1,36	0,269	0,82	0,67-1,01	0,060
Profissão (área)						
Outra	1			1		
Sistema Nacional de Saúde	0,39	0,21-0,74	0,004	0,80	0,30-2,17	0,663
Residência comunitária	3,30	1,46-7,46	0,004	1,83	0,79-4,22	0,157
Estabelecimento prisional	1,12	0,35-3,63	0,844	1,58	0,80-3,13	0,186
Outros cuidados de saúde	0,90	0,28-2,88	0,859			
Resultados Radiologia						
Normal	1			1		
Cavitações (sim)	1,24	0,82-1,90	0,308	0,93	0,69-1,26	0,654
Cavitações (não)	1,31	0,86-2,00	0,214	0,95	0,72-1,26	0,741
Diabetes mellitus						
Não	1			1		
Sim	1,11	0,84-1,46	0,471	0,52	0,23-1,18	0,115
Outras co-morbilidades‡						
Não	1			1		
Sim	2,68	2,23-3,14	<0,001	0,92	0,72-1,16	0,468
Dependência alcoólica						
Não	1			1		
Sim	1,69	1,44-1,98	<0,001	1,21	1,00-1,48	0,053
Dependência de drogas IV						
Não	1			1		
Sim	2,82	2,21-3,61	<0,001	1,79	1,51-2,13	<0,001
Dependência de outras drogas						
Não	1			1		
Sim	1,95	1,56-2,45	<0,001	1,38	1,15-1,65	<0,001
Reclusão						
Não	1			1		
Sim	1,88	1,08-3,29	<0,001	1,29	0,92-1,82	0,139
Sem-abrigo						
Não	1			1		
Sim	4,47	3,14-6,38	<0,001	1,66	1,21-2,26	0,002
Residência comunitária						
Não	1			1		
Sim	2,79	2,04-3,81	<0,001	1,45	1,13-1,87	0,004
Tipo de caso						
Novo caso	1			1		
Retratamento	2,00	1,67-2,38	<0,001	1,73	1,42-2,10	<0,001
Toxicidade relevante						
Não	1			1		
Sim	1,98	1,55-2,53	<0,001	1,41	1,10-1,81	0,007

‡ Exclui VIH e Diabetes

Ao estratificar a análise segundo o estado de co-infecção TB/VIH verificou-se que os resultados encontrados permitem estabelecer duas realidades bem distintas.

No grupo dos co-infectados TB/VIH (n=3125), observa-se uma taxa de insucesso elevada (27,6%) e uma atenuação da probabilidade dos outros factores estarem associados ao insucesso, destacando-se, ainda assim, como factores estatisticamente associados ao insucesso: a dependência de drogas IV (OR=1,79; IC95%: 1,51-2,13), retratamento (OR=1,73; IC95%: 1,42-2,10), viver em residência comunitária (OR=1,45; IC95%: 1,13-1,87), os sem-abrigo (OR=1,66; IC95%: 1,21-2,26) e a dependência de outras drogas (OR=1,38; IC95%: 1,15-1,65).

O grupo que não apresenta co-infecção TB/VIH (n=13981, taxa de insucesso de 6,3%) revela um perfil de OR similar à população global em estudo, com excepção dos factores comportamentais como a dependência de drogas IV (OR=2,82; IC95%: 2,21-3,61) e dependência de outras drogas (OR=1,95; IC95%: 1,56-2,45), que mostram uma redução, e a apresentação de outra patologia (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,68; IC95%: 2,23-3,14), que aumenta a probabilidade de insucesso.

A evidência geral aponta para que a infecção pelo VIH possa constituir um poderoso explicador do insucesso, impondo-se a outros factores, como era esperado.

2.4 Modelo de previsão de risco de insucesso

Para a estimação do modelo final foram desenvolvidos diferentes modelos de forma a encontrar aquele que apresentasse o melhor desempenho explicativo e, posteriormente, preditivo. No anexo XII, apresentam-se os resultados obtidos para os modelos estimados por ano de notificação (2000-2009), que mostram, em cada ano, diferentes perfis de variáveis a explicar o insucesso. Exceptuaram-se as variáveis idade superior a 65 anos e a co-infecção TB/VIH, que na maioria dos anos se evidenciaram como estatisticamente significativas.

Quanto às estimativas resultantes da estratificação, permitiram identificar as variáveis explicativas do insucesso, que se sistematizam na Tabela n.º 17, com perfis personalizados segundo o grupo em estudo.

Podem ainda ser observadas na Tabela n.º 18 as características de *performance* dos modelos obtidos. Foram ainda incluídos os dados relativos ao modelo preditivo final. Este foi escolhido tendo em conta as melhores características de *performance* e de coerência com a literatura na área.

Tabela n.º 17 – Factores de insucesso terapêutico de acordo com os modelos: global e por estratos, análise múltipla

Factores	Global OR (IC95%)	Sexo feminino OR (IC95%)	Sexo masculino OR (IC95%)	Casos novos OR (IC95%)	Retratamentos OR (IC95%)	Sem co-infecção TB/VIH	Co-infecção TB/VIH
Sexo							
Feminino	1			1		1	1
Masculino	1,33 (1,10-1,62)	NA	NA	1,40 (1,13-1,73)	-	1,45 (1,16-1,82)	-
Classe etária							
15-24 anos	1	1	1	1	1	1	1
25-44 anos	0,77 (0,55-1,07)	0,52 (0,30-0,91)	0,91 (0,59-1,40)	0,70 (0,49-0,99)	1,04 (0,30-3,62)	0,73 (0,49-1,07)	0,39 (0,17-0,88)
45-64 anos	1,07 (0,76-1,51)	0,69 (0,36-1,33)	1,22 (0,79-1,90)	1,12 (0,78-1,60)	0,89 (0,25-3,15)	1,34 (0,91-1,97)	0,24 (0,10-0,60)
≥65 anos	3,32 (2,36-4,65)	3,12 (1,80-5,42)	3,55 (2,29-5,51)	3,71 (2,60-5,29)	2,42 (0,69-8,48)	3,78 (2,60-5,50)	0,91 (0,30-2,73)
Local de nascimento							
Portugal				1			
Fora de Portugal	-	-	-	1,36 (1,05-1,77)	-	-	-
Profissão (área)							
Outra	1					1	
Sistema Nacional de Saúde	0,36 (0,17-0,77)	-	-	-	-	0,38 (0,17-0,87)	-
Residência Comunitária	1,81 (0,74-4,38)	-	-	-	-	2,71 (0,98-7,47)	-
Estabelecimento prisional	1,47 (0,68-3,17)	-	-	-	-	0,96 (0,21-4,29)	-
Outros cuidados de saúde	0,69 (0,16-2,94)	-	-	-	-	0,78 (0,19-3,32)	-
Co-infecção TB/VIH*	5,15 (4,09-6,48)	10,41 (6,34-17,09)	4,37 (3,38-5,65)	4,89 (3,79-6,31)	5,60 (3,45-9,08)	NA	NA
Diabetes mellitus*	-	-	-	-	0,13 (0,02-0,96)	-	-
Outras co-morbilidades[‡]	1,98 (1,63-2,41)	2,31 (1,49 - 3,57)	1,89 (1,51 - 2,35)	1,86 (1,50-2,31)	2,59 (1,16-4,15)	2,07 (1,67-2,58)	-
Dependência alcoólica*	-	-	-	-	-	-	-
Dependência de drogas IV*	2,20 (1,64-2,95)	2,08 (0,98-4,35)	2,35 (1,71-3,22)	3,03 (2,14-4,29)	-	2,44 (1,40-4,24)	2,17 (1,45-3,26)
Dependência de outras drogas*	-	-	-	-	-	1,79 (1,19-2,70)	0,57 (0,37-0,89)
Reclusão*	-	-	-	-	-	-	-
Sem-abrigo*	2,97 (1,49-5,92)	5,43 (1,17-25,13)	2,60 (1,20-5,63)	-	10,62 (2,20-51,15)	2,97 (1,20-7,39)	2,99 (1,10-8,11)
Residência comunitária*	-	-	-	-	-	-	-
Retratamentos*	1,53 (1,23-1,91)	1,86 (1,14-3,04)	1,47 (1,15-1,89)	NA	NA	1,50 (1,16-1,94)	1,67 (1,10-2,54)

[‡]Exclui VIH e Diabetes. *Classe de referência: não. NA: Não aplicável (estratificação). (-): variáveis não incluídas no modelo.

Tabela n.º 18 – Características de desempenho dos modelos (explicativo e preditivo)

Modelos	Modelo explicativo					Modelo preditivo			
	Valor corte	Sensibilidade	Especificidade	% Global	ROC	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN
Global	0,06	69,3	72,2	72,0	76,3 (74,5-78,0)	65,7	66,0	17,0	94,8
	0,07	66,6	75,2	74,6	76,3 (74,5-78,0)				
2005-2009	0,07	71,0	73,0	72,8	75,9 (74,1-77,7)	64,5	65,8	19,3	93,6
	0,08	64,0	76,5	75,7	75,9 (74,1-77,7)				
Sexo feminino	0,03	70,7	73,6	73,4	79,9 (76,9-82,8)	VPP: Valor Preditivo Positivo. VPN: Valor Preditivo Negativo			
	0,04	68,7	78,0	77,5	79,9 (76,9-82,8)				
Sexo masculino	0,07	69,0	70,6	70,5	75,6 (74,1-77,0)				
	0,08	61,7	75,4	74,3	75,6 (74,1-77,0)				
Novos casos	0,06	66,6	75,3	74,7	77,4 (76,0-78,7)				
	0,07	66,4	75,7	75,1	77,4 (76,0-78,7)				
Retratamentos	0,13	74,0	65,2	66,3	73,2 (70,2-76,2)				
	0,13	65,9	70,3	69,8	73,2 (70,2-76,2)				
Sem co-infecção TB/VIH	0,06	76,8	58,8	75,9	72,8 (70,6-75,0)				
	0,04	76,4	56,8	57,9	72,8 (70,6-75,0)				
Co-infecção TB/VIH*	0,07	100,0	0,0	23,1	59,6 (57,0-62,2)				

*Hosmer and Lemeshow test, valor $p=0,033$, mau ajustamento do modelo.

Em termos gerais, observou-se um bom ajustamento dos modelos, com valores de $p < 0,05$ no *Omnibus tests of model coefficients* e valor $p > 0,05$ no *Hosmer and Lemeshow test*, com excepção da estratificação por “Co-infecção TB/VIH”, que apresentou um mau ajustamento do modelo (*Hosmer and Lemeshow test*, valor $p = 0,033$).

A análise da Sensibilidade, Especificidade e da Curva ROC foi realizada para a escolha do melhor modelo, fazendo variar os valores de corte, tendo em conta: (i) valores elevados e aproximados entre si de Sensibilidade e Especificidade, (ii) valores mais elevados de percentagem global, bem como, (iii) valores mais elevados da área sob a curva ROC.

Tendo em conta estes parâmetros, a decisão recaiu entre dois modelos: *Global* e *2005-2009* ($n = 10763$). A escolha do modelo *2005-2009* em detrimento do *Global* teve em conta:

- ser o período de tempo que apresentou valores mais baixos de insucesso terapêutico e ser o mais recente (mais próximo dos anos em que o modelo a seleccionar foi validado);

- ter permitido estimar o modelo com as melhores características de *performance*, observando-se um bom ajustamento do modelo (*Omnibus tests of model coefficients*, valor $p < 0,001$; *Hosmer and Lemeshow test*, valor $p = 0,161$; *pseudo- R^2* de Nagelkerke valor de 0,141);

- uma boa capacidade preditiva do modelo, com um valor de corte (0,07) para o qual existiu maior optimização da Sensibilidade (71%) em função da Especificidade (73%);

- a análise da área sob a curva ROC (0,759, IC95%: 0,741-0,777) reforça a evidência de uma óptima capacidade discriminante;

- os valores mais elevados do Valor Preditivo Positivo (19,3%) e do Valor Preditivo Negativo (93,6%), demonstrando uma boa capacidade de discriminação de verdadeiros casos de insucesso.

A Tabela n.º 19 apresenta, para este período, os valores de OR bruta, ajustada ao sexo e à idade, e identifica os factores associados ao insucesso terapêutico estimados pelo modelo (análise múltipla), respectivo IC95% e valor p .

Tabela n.º 19 – Factores associados ao insucesso terapêutico em casos de tuberculose pulmonar, Portugal Continental, 2005-2009

Factores	OR	IC95%	p	Ajustada ao sexo e idade			Análise múltipla*		
				OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Sexo									
Feminino	1								
Masculino	1,64	1,41-1,90	<0,001						
Classe etária (anos)									
15 – 24	1						1		
25 – 44	2,02	1,49-2,75	<0,001				0,72	0,43-1,21	0,209
45 – 64	2,13	1,55-6,35	<0,001				1,39	0,83-2,32	0,207
≥ 65	4,63	3,37-6,35	<0,001				4,37	2,64-7,22	<0,001
Local de nascimento									
Portugal	1			1					
Fora de Portugal	1,02	0,85-1,22	0,859	1,20	1,00-1,46	0,048			
Profissão (área)									
Outra	1			1					
Sistema Nacional de Saúde	0,42	0,24-0,72	0,002	0,43	0,25-0,74	0,002			
Residência comunitária	4,41	2,30-8,45	<0,001	3,96	2,01-7,78	<0,001			
Estabelecimento prisional	1,51	0,59-3,86	0,392	1,99	0,77-5,12	0,153			
Outros cuidados de saúde	0,62	0,15-2,59	0,512	0,70	0,17-2,96	0,625			
Resultados Radiologia									
Normal	1			1					
Cavitações (sim)	0,67	0,49-0,92	0,013	0,68	0,50-0,94	0,021			
Cavitações (não)	0,91	0,66-1,25	0,554	0,84	0,61-1,16	0,296			
Co-infecção TB/VIH									
Não	1			1			1		
Sim	5,52	4,75-6,42	<0,001	7,55	6,35-8,96	<0,001	4,93	3,50-6,96	<0,001
Diabetes mellitus									
Não	1			1					
Sim	0,94	0,71-1,24	0,938	0,72	0,54-0,96	0,023			
Outras co-morbilidades*									
Não	1			1			1		
Sim	2,12	1,83-2,46	<0,001	1,75	1,50-2,04	<0,001	2,09	1,63-2,68	<0,001
Dependência alcoólica									
Não	1			1					
Sim	1,56	1,33-1,81	<0,001	1,61	1,36-1,89	<0,001			
Dependência de drogas IV									
Não	1			1			1		
Sim	3,76	3,21-4,40	<0,001	5,70	4,75-6,84	<0,001	2,29	1,50-3,50	<0,001
Dependência de outras drogas									
Não	1			1					
Sim	2,77	2,34-3,26	<0,001	3,64	3,04-4,36	<0,001			
Reclusão									
Não	1			1					
Sim	2,05	1,35-3,11	0,001	2,29	1,51-3,49	<0,001			
Sem-abrigo									
Não	1			1					
Sim	4,09	3,05-5,48	<0,001	4,50	3,34-6,06	<0,001			
Residência comunitária									
Não	1			1					
Sim	2,94	2,31-3,76	<0,001	2,82	2,20-3,61	<0,001			
Tipo de caso									
Caso novo	1			1			1		
Retratamento	2,15	1,83-2,53	<0,001	2,00	1,70-2,36	<0,001	1,44	1,06-1,95	<0,001

‡ Exclui VIH e Diabetes. *Modelo de risco de insucesso terapêutico.

O modelo estimado identificou os seguintes factores de risco de insucesso terapêutico, por ordem decrescente de OR totalmente ajustada (análise múltipla): a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas IV (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e os retratamentos (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95).

Para contextualização importa ainda salientar que, à semelhança do período global, no período de 2005-2009 e sem ajustamento, todos os factores em estudo (com excepção das categorias das variáveis *local de nascimento: fora de Portugal*, *Diabetes mellitus: sim* e *resultados radiológicos: cavitações sim*) apresentaram associação estatisticamente significativa com o insucesso.

Quando se ajustou para o sexo e a idade, de uma forma geral os factores associados mantiveram-se os mesmos, havendo um incremento na OR bruta das variáveis como a *co-infecção TB/VIH* (OR=7,55; IC95%: 6,35-8,96), o *uso de drogas IV* (OR=5,70; IC95%: 4,75-6,84) e de *outras drogas* (OR=3,64; IC95%: 3,04-4,36).

A Figura n.º 13 representa graficamente o modelo preditivo gerado, através de um nomograma, constituindo uma forma mais clara, intuitiva e útil de o apresentar. Esta evidencia a importância das variáveis e pode auxiliar o decisor clínico na consulta, ao facilitar o cálculo da probabilidade de insucesso terapêutico logo aquando da admissão de um doente. Para isso é necessário seguir as instruções que acompanham o nomograma.

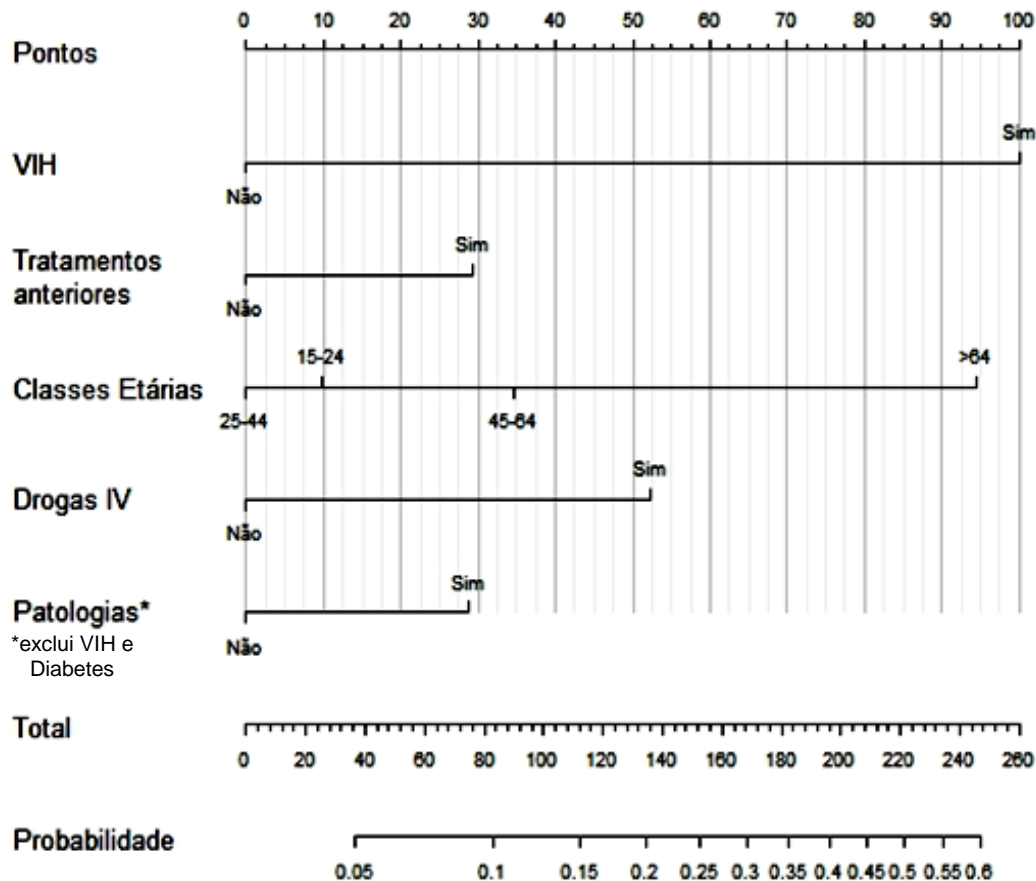


Figura n.º 13 – Nomograma para a identificação de doentes de tuberculose pulmonar em risco de insucesso terapêutico, em função dos factores indicados, Portugal Continental

Instruções:

- 1 - Localizar a posição do novo doente em cada eixo horizontal de acordo com a informação individual;
- 2 - Desenhar uma linha vertical até ao eixo PONTOS, de forma a determinar quantos pontos o doente obtém de acordo com o seu *status*;
- 3 - Somar os pontos de cada FACTOR DE RISCO e localizar a soma no eixo TOTAL;
- 4 - Desenhar uma linha vertical para baixo do eixo TOTAL até intersectar a linha horizontal PROBABILIDADE, que corresponderá à *Probabilidade de resultado de insucesso terapêutico* (valor de corte 0,07 estimado pela curva ROC).

2.5 Determinação da necessidade de referir geograficamente o modelo preditivo: análise dos valores de insucesso e dos determinantes no contexto ecológico

Após o desenvolvimento e validação do modelo global de risco de insucesso para Portugal Continental, foram realizadas as análises para identificação da necessidade de adequar geograficamente o modelo em duas etapas: iniciando pela abordagem individual e posteriormente o estudo ecológico.

Para este objectivo foi realizada a análise dos valores de insucesso referenciados geograficamente. Foram utilizados os casos notificados de TBP que apresentavam resultado terapêutico, de 2000 a 2011, num total de 30802 casos do SVIG-TB.

Numa segunda fase foram estudados os indicadores da população, conforme já descrito.

Na caracterização do insucesso realizada anteriormente, tinha sido observada uma acentuada heterogeneidade da taxa de insucesso ao longo dos anos e na sua distribuição geográfica ao nível dos distritos (Tabela n.º 11, página 114).

Reforçando este facto, a Figura n.º 14 apresenta graficamente, em representação directa e sem modelação estatística, a taxa de insucesso terapêutico a uma escala espacial agora mais pormenorizada (ao nível do município), no período de 2000 a 2011 em Portugal Continental e decomposta para os anos de 2000, 2005 e 2011 (como exemplo).

Pode observar-se em todos os mapas a presença de uma elevada heterogeneidade geográfica, destacando-se, ainda, os municípios-período com taxas de insucesso terapêutico superiores a 15% (ou seja, que não cumprem a meta estabelecida pela WHO), a laranja ou vermelho. A própria evolução no tempo parece bastante heterogénea entre os municípios, podendo observar-se variação em todos os sentidos (manutenção, aumento e diminuição).

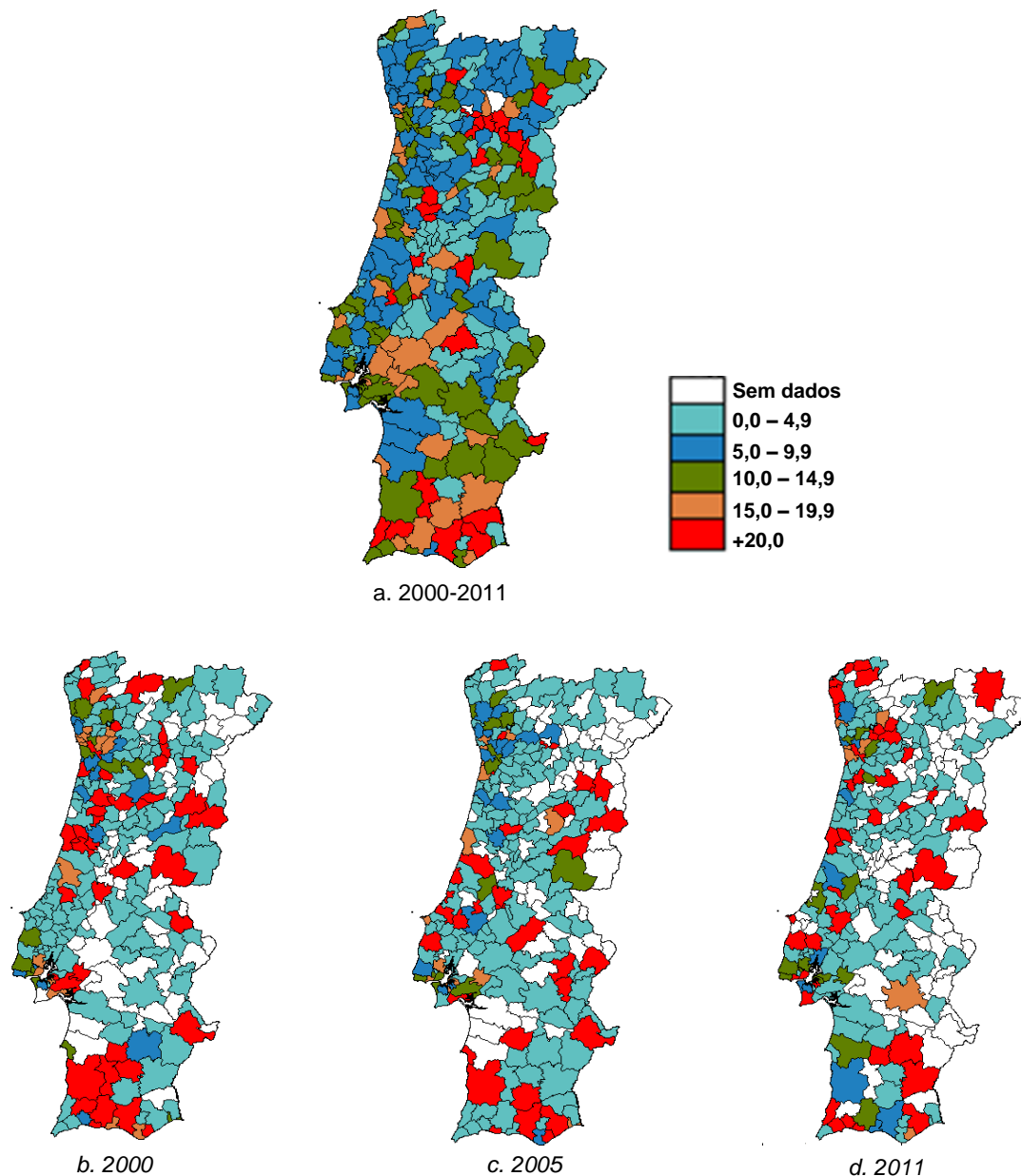


Figura n.º 14 – Distribuição geográfica do insucesso terapêutico em número de casos de tuberculose pulmonar, Portugal Continental, 2000-2011

Representação directa dos valores e sem modelação estatística, com definição arbitrária das classes (a. 2000-2011, b. 2000, c. 2005, d. 2011)

Tão grande heterogeneidade, tanto no espaço, como no tempo, evidencia quanto limitantes podem ser os valores globais para Portugal Continental e para o período em foco.

De qualquer modo, a indefinição de um padrão claro com esta abordagem não permitia estabelecer critérios para decidir da necessidade de referir geograficamente o modelo preditivo, reforçando a realização de análises que contribuíssem para esta decisão.

2.5.1 Análise de *clusters* do insucesso terapêutico e os factores associados

De forma a identificar áreas com taxas de insucesso mais elevadas, apoiadas com mais segurança em critério estatístico (permitindo ultrapassar possíveis artefactos de uma representação gráfica apenas descritiva e com representação arbitrária das intensidades), realizou-se a identificação de *clusters* de insucesso de municípios-ano, de forma retrospectiva dos *clusters* espaciais de municípios: global, por anos e espaço-temporal.

A análise puramente espacial foi realizada recorrendo a casos novos e retratamentos, e apenas a casos novos, considerando o tipo de caso. Foi a análise retrospectiva de casos novos, puramente espacial, com janela de forma circular, com 20% da população em risco a que permitiu definir quatro *clusters* regionalmente diferenciados, correspondendo a 15 municípios (Tabela n.º 20), nos anos de 2001, 2002, 2004 e 2008, com riscos de insucesso significativamente superiores aos demais municípios.

Nos restantes anos não foram detectados *clusters* espaciais estatisticamente significativos.

Tabela n.º 20 – Municípios identificados na análise de *clusters*, por anos

Municípios	Ano	RR	<i>p</i>
Valongo, Paredes, Maia, Gondomar, Porto	2001	1,83	0,033
Oeiras, Amadora, Lisboa, Cascais	2002	1,76	0,012
Lisboa	2004	2,16	0,011
Alcochete, Moita, Palmela, Barreiro, Benavente, Montijo, Lisboa	2008	2,29	0,011

RR: Risco Relativo

A análise espaço-temporal em 2000 a 2011, de casos novos, com janela de forma circular com 20% da população em risco, permitiu identificar dois municípios (em separado) na totalidade do período em estudo e 16 municípios (em conjunto) só no período de 2000-2003 (Tabela n.º 21).

Tabela n.º 21 – Municípios identificados na análise de *clusters* espaço-temporais (2000-2011)

Municípios	Anos	RR	p
Porto	2000-2011	1,61	<0,001
Lisboa	2000-2011	1,60	<0,001
Albufeira, Silves, Loulé, Lagoa, Faro, Portimão, São Brás de Alportel, Monchique, Olhão, Almodôvar, Lagos, Tavira, Aljezur, Ourique, Vila do Bispo, Alcoutim	2000-2003	1,90	<0,001

RR: Risco Relativo

A Figura n.º 15 mostra o mapa gerado, que permite visualizar os municípios e os seus *clusters* identificados (I-Porto, II-Lisboa e III-Albufeira *et al.*).

Por critério estatístico, portanto livre de deficiências de representação, tornou-se evidente que a heterogeneidade da distribuição espaço-temporal do insucesso tem um padrão bem definido. Tal resultado mostrou interesse em explorar se havia influência destas dimensões na aplicação futura do modelo preditivo.

A Figura n.º 16 visualiza graficamente a evolução, no tempo, das taxas de insucesso terapêutico de 2000 a 2011, dos *clusters* já identificados e do resto do País, bem como a da taxa conjunta. Esta imagem reforça a evidência de que os municípios em *clusters* mantiveram ao longo do tempo valores de insucesso superiores aos do resto do País. Esses municípios pareceram contribuir para explicar, por si, a evolução menos favorável da tendência resultante global (a tracejado), cujos valores mais elevados sustentam.

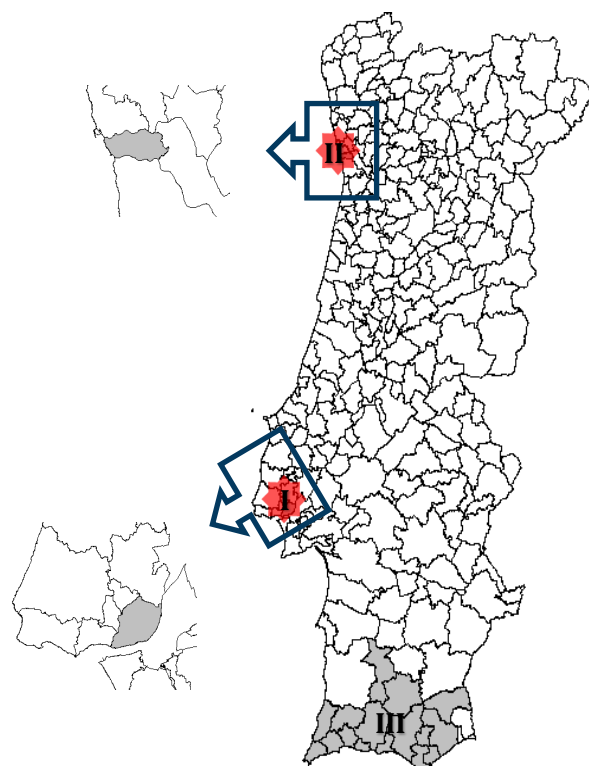


Figura n.º 15 – Mapeamento dos *clusters* espaço-temporais de insucesso terapêutico

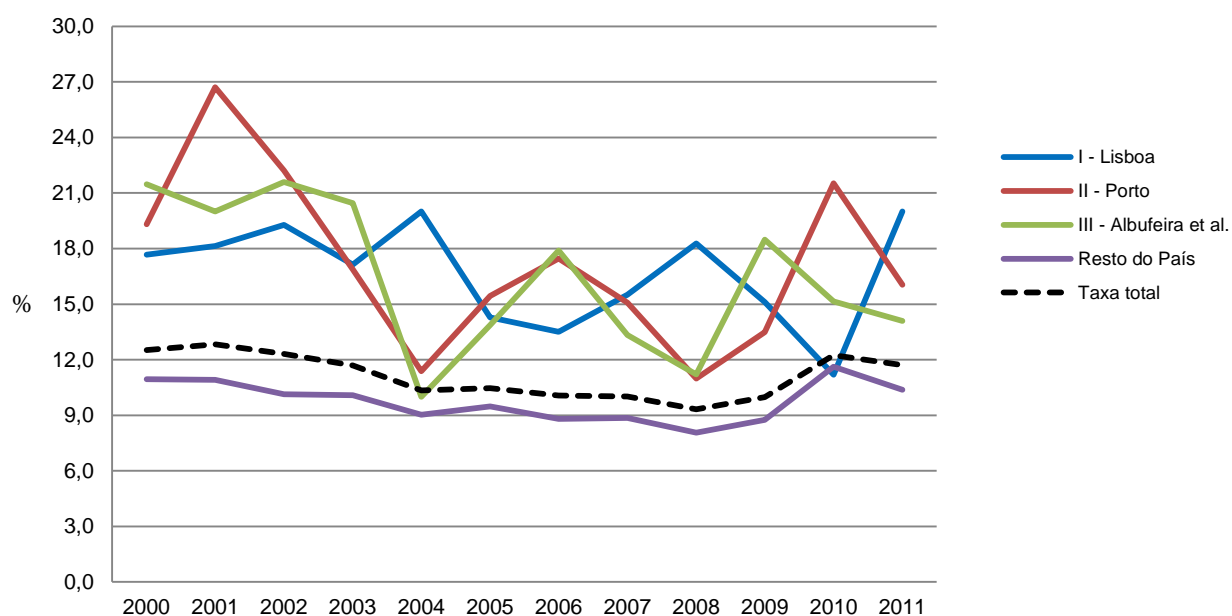


Figura n.º 16 – Evolução das taxas de insucesso terapêutico nos *clusters* identificados, no resto do País e da taxa total, de 2000 a 2011

Com base nos *clusters* identificados, foram gerados modelos geograficamente adaptados: *Lisboa e Porto* (municípios que na análise espaço-temporal foram identificados em *clusters* de risco acrescido durante todo o período de estudo) *versus restantes municípios* (o *cluster* do sul manifestara-se apenas em 2000-2003), utilizando os dados segundo os dois períodos de tempo já referidos nos métodos.

Foram incluídas na análise de regressão múltipla todas as variáveis independentes que anteriormente se destacaram. Os modelos finais (Tabela n.º 22) evidenciaram as seguintes variáveis explicativas do insucesso terapêutico (indicam-se os valores relevantes dos parâmetros):

- Lisboa e Porto: a co-infecção TB/VIH (OR=4,74; IC95%: 3,06-7,34), o estado de sem-abrigo (OR=3,48; IC95%: 1,27-9,52), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=2,32; IC95%: 1,22-4,44), a existência de outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,27; IC95%: 1,48-3,47), o uso de drogas IV (OR=2,11; IC95%: 1,26-3,53), a dependência alcoólica (OR=1,95; IC95%: 1,29-2,95), apresentando-se a DM como factor protector (OR=0,21; IC95%: 0,07-0,70);

- restantes municípios: a co-infecção TB/VIH (OR=4,79; IC95%: 3,79-6,06), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=3,95; IC95%: 2,72-5,74), o uso de drogas IV (OR=2,44; IC95%: 1,81-3,30), existência de outras patologias (excluindo VIH e Diabetes; OR=1,99, IC95%: 1,63-2,44), os tratamentos (OR=1,80; IC95%: 1,44-2,24), viver em residência comunitária (OR=1,74; IC95%: 1,14-2,66), sexo masculino (OR=1,52; IC95%: 1,24-1,88) e os imigrantes (OR=1,43; IC95%: 1,12-1,83).

Tabela n.º 22 – Factores associados ao insucesso terapêutico em casos de tuberculose pulmonar, Lisboa e Porto, e restantes municípios, 2000-2009

Lisboa e Porto	Análise múltipla			Restantes municípios	Análise múltipla		
	OR	IC95%	p		OR	IC95%	p
Classe etária (anos)				Sexo			
15 – 24	1			Feminino	1		
25 – 44	0,55	0,29-1,05	0,071	Masculino	1,52	1,24-1,88	<0,001
45 – 64	0,74	0,38-1,43	0,369				
≥ 65	2,32	1,22-4,44	0,011	Classe etária (anos)			
				15 – 24	1		
Co-infecção TB/VIH				25 – 44	0,94	0,65-1,36	0,759
Não	1			45 – 64	1,23	0,84-1,79	0,292
Sim	4,74	3,06-7,34	<0,001	≥ 65	3,95	2,72-5,74	<0,001
Dependência de drogas IV				Co-infecção TB/VIH			
Não	1			Não	1		
Sim	2,11	1,26-3,53	0,004	Sim	4,79	3,79-6,06	<0,001
Outras co-morbilidades*				Dependência de drogas IV			
Não	1			Não	1		
Sim	2,27	1,48-3,47	<0,001	Sim	2,44	1,81-3,30	<0,001
Sem-abrigo				Outras co-morbilidades*			
Não	1			Não	1		
Sim	3,48	1,27-9,52	0,015	Sim	1,99	1,63-2,44	<0,001
Diabetes				Local de nascimento			
Não	1			Portugal	1		
Sim	0,21	0,07-0,70	0,011	Fora de Portugal	1,43	1,12-1,83	0,004
Dependência alcoólica				Tipo de caso			
Não	1			Caso novo	1		
Sim	1,95	1,29-2,95	0,002	Retratamento	1,80	1,44-2,24	<0,001
				Residência comunitária			
				Não	1		
				Sim	1,74	1,14-2,66	0,010

* Exclui VIH e Diabetes.

Apreciando a *performance* dos modelos (Tabela n.º 23), observou-se um ajustamento bem mais fraco dos modelos gerados, com, por exemplo, valores de p inferiores a 0,05 no teste de Hosmer and Lemeshow, o que revela um mau ajustamento dos modelos.

Tabela n.º 23 – Características de desempenho dos modelos explicativos de insucesso terapêutico geograficamente referidos

Modelos	Parâmetros de avaliação da <i>performance</i>		
	<i>Omnibus tests of model coefficients</i>	<i>Hosmer and Lemeshow test</i>	<i>pseudo-R² de Nagelkerke</i>
Lisboa e Porto	≤0,001	0,001	0,173
Restantes municípios	≤0,001	0,002	0,153

A análise da variação espacial em tendências temporais apresentou uma tendência de decréscimo anual do insucesso terapêutico de 1,742% nas 276 unidades analisadas, considerando o período de 2000 a 2011. Não foi identificada nenhuma área com tendência significativamente distinta da global ($p>0,05$).

Assim, e face aos maus resultados obtidos na caracterização da *performance* dos modelos preditivos com esta abordagem, não houve evidência de referi-los geograficamente. Neste âmbito considerou-se manter o modelo descrito em 2.4 como aquele que melhor prognostica o insucesso em doentes com TBP em Portugal Continental; e o único com valor prático, no quadro das definições e pressupostos oportunamente indicados.

2.5.2 Relação do insucesso com a distribuição dos factores de risco na população

Na investigação da possível relação do insucesso terapêutico com a distribuição dos factores de risco na população, com o objectivo de validar ou não o interesse de um modelo com diferenciação geográfica, realizou-se o estudo ecológico, recorrendo a indicadores da população de Portugal Continental e a diferentes testes estatísticos.

Na determinação da taxa de insucesso terapêutico por município no ano de 2011 identificaram-se 191 municípios (num total de 278) com resultados finais, existindo 87 que, não tinham notificado casos de TBP, ou em que os casos ainda se encontravam em tratamento no final do ano.

Correlação e Regressão Linear

Após evidência estatística que a variável dependente (taxa de insucesso terapêutico) não segue uma distribuição normal ($p < 0,001$), optou-se pela utilização de estatística não paramétrica, o teste de correlação de Spearman (Tabela n.º 24).

Tabela n.º 24 – Coeficientes de correlação *Rho* de Spearman observados na relação ecológica entre a taxa de insucesso terapêutico e os indicadores na população

Indicadores na população	<i>Rho Spearman</i>	<i>p</i>
Taxa de analfabetismo	-0,207**	0,004
Índice de envelhecimento	-0,145*	0,046
Proporção da população residente de nacionalidade estrangeira	0,108	0,136
Proporção de alojamentos sobrelotados	0,199**	0,006
Taxa de desemprego	0,094	0,194
Proporção de população residente do sexo masculino	-0,034	0,642
População residente por estado civil (proporção de viúvos e/ou divorciados)	-0,020	0,784
Taxa de incidência de VIH (VIH+)	0,162*	0,026
Proporção de população residente sem abrigo	0,321**	<0,001

**Correlação significativa $p < 0,001$. *Correlação significativa $p < 0,05$.

Foram assim identificados cinco indicadores com relação estatisticamente significativa com o insucesso terapêutico. Desses, apenas a variável *proporção de população residente sem abrigo* evidenciava uma correlação positiva moderada ($Rho=0,321$, $p < 0,001$).

As correlações para os indicadores *VIH-positivo* e *alojamentos sobrelotados* mostraram-se muito fracamente positivas. Para a *taxa de analfabetismo* e o *índice de envelhecimento*, a correlação era fracamente negativa ou inexistente.

Foram ainda identificadas associações positivas dos indicadores em estudo entre si (Tabela n.º 25).

Tabela n.º 25 – Coeficientes de correlação *Rho* de Spearman observados na análise dos indicadores na população entre si

Indicador	Nº factores	Indicadores correlacionados entre si	<i>Rho</i> (<i>p</i>)
Alojamentos sobrelotados	5	Taxa de desemprego	0,547 (0,001)
		População residente do sexo masculino	0,378 (<0,001)
		População residente sem abrigo	0,298 (<0,001)
		VIH+	0,295 (<0,001)
		População residente de nacionalidade estrangeira	0,181 (0,003)
População residente de nacionalidade estrangeira	4	População residente por estado civil (viúvo/divorciado)	0,340 (<0,001)
		População residente sem abrigo	0,282 (<0,001)
		VIH+	0,254 (<0,001)
		Alojamentos sobrelotados	0,181 (0,003)
População residente sem abrigo	4	Alojamentos sobrelotados	0,298 (<0,001)
		População residente de nacionalidade estrangeira	0,282 (<0,001)
		VIH+	0,272 (<0,001)
		Taxa de desemprego	0,245 (<0,001)
VIH+	3	Alojamentos sobrelotados	0,295 (<0,001)
		População residente sem abrigo	0,272 (<0,001)
		População residente de nacionalidade estrangeira	0,254 (<0,001)
Taxa de desemprego	3	Alojamentos sobrelotados	0,547 (0,001)
		População residente sem abrigo	0,245 (<0,001)
		População residente do sexo masculino	0,155 (0,009)
População residente por estado civil (viúvo/divorciado)	3	Índice de envelhecimento	0,669 (<0,001)
		Taxa de analfabetismo	0,456 (<0,001)
		População residente de nacionalidade estrangeira	0,340 (<0,001)
Índice de envelhecimento	2	Taxa de analfabetismo	0,814 (<0,001)
		População residente por estado civil (viúvo/divorciado)	0,669 (<0,001)
População residente do sexo masculino	2	Alojamentos sobrelotados	0,378 (<0,001)
		Taxa de desemprego	0,155 (0,009)
Taxa de analfabetismo	2	Índice de envelhecimento	0,814 (<0,001)
		População residente por estado civil (viúvo/divorciado)	0,456 (<0,001)

Os indicadores que melhor se correlacionavam com o insucesso terapêutico encontram-se entre aqueles que mostraram associação significativa com um maior número de factores, nomeadamente, *alojamentos sobrelotados* (5 factores), *população residente de nacionalidade estrangeira* (4 factores) e *VIH-positivo* (3 factores).

No entanto, grande parte das correlações apresentaram-se fracas ou moderadas, havendo apenas uma correlação forte entre o índice de envelhecimento e a taxa de analfabetismo ($Rho=0,814$, $p<0,001$).

A relação entre o insucesso e os indicadores na população foi ainda estudada através da regressão linear múltipla, incluindo todos os indicadores (configurados em variáveis contínuas) e recorrendo ao método *stepwise* (Tabela n.º 26).

Tabela n.º 26 – Regressão linear múltipla dos indicadores da população como preditores do insucesso

Indicadores identificados no modelo 3	R ²	R ² Ajustado	Beta	t	p
Índice de envelhecimento			0,384	3,589	<0,001
Proporção população residente de nacionalidade estrangeira	0,084	0,070	0,261	3,107	0,002
Proporção população residente por estado civil: viúvo/divorciados			-0,231	-2,089	0,038

O modelo de regressão revelou que foram o *índice de envelhecimento*, a *proporção de população residente de nacionalidade estrangeira* e a *proporção de viúvos/divorciados* os que mais pareceram contribuir para predizer a taxa de insucesso terapêutico, o último inversamente. Mesmo assim, as três variáveis explicavam, conjuntamente, apenas 8,4% da variância do insucesso [$R^2=0,084$; $R^2_{Aj}=0,070$; Erro=21,277; F (5,753), $p=0,001$].

Método de *clustering* e regressão logística

O método de *clustering*, segunda abordagem ao estudo da relação entre os indicadores na população e o insucesso terapêutico, identificou por município (ano de 2011) as zonas de risco acrescido quanto àquelas variáveis contextuais.

Foram gerados nove mapas de Portugal Continental correspondentes aos indicadores estudados, mostrando os municípios que constituíram *clusters* estatisticamente significativos (Figura n.º 17).

Por ordem crescente do número de *clusters* de municípios significativos foram identificados: (i) um *cluster* para o *envelhecimento, imigrantes, VIH-positivos*; (ii) dois *clusters* para *alojamentos sobrelotados, analfabetismo, e desemprego*; (iii) três *clusters* para o *sexo masculino*; (iv) quatro *clusters* para o *estado de sem-abrigo* e (v) vinte e um *clusters* para *proporção de viúvos/divorciados*.

No *clustering* espacial, os municípios da zona de Lisboa e Porto foram identificados em, respectivamente cinco e quatros indicadores, e o município de Lagoa em seis indicadores.

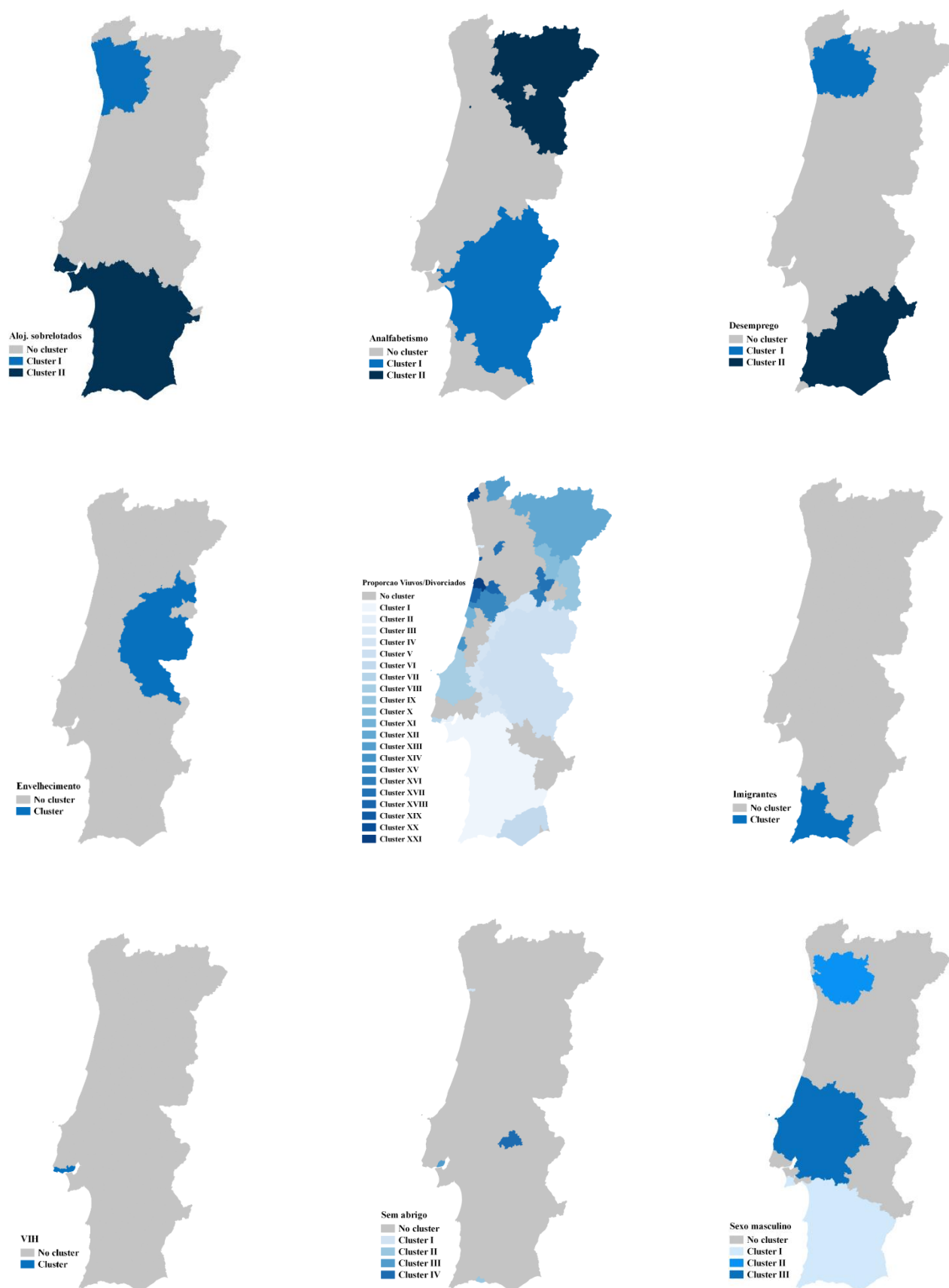


Figura n.º 17 – Resultados da análise de *clustering* espacial dos indicadores na população (2011)

A Tabela n.º 27 apresenta as características dos *clusters* identificados (segundo o modelo de análise aplicado) para os factores de risco na população estudados.

Tabela n.º 27 – Características dos *clusters* identificados segundo o modelo aplicado

Indicadores na população	Cluster $p < 0,05$	p (Log likelihood ratio)	Obs./Esp. [▲]	RR [▲]
			média in (média out) [§]	
Alojamentos sobrelotados [§]	Cluster I	0,001 (34,39)	12,20 (8,30)	
	Cluster II	0,001 (26,11)	11,45 (8,29)	
Analfabetismo [§]	Cluster I	0,001 (26,54)	11,78 (7,61)	
	Cluster II	0,001 (18,08)	11,12 (7,70)	
Desemprego [§]	Cluster I	0,001 (20,54)	15,00 (12,05)	
	Cluster II	0,003 (14,20)	14,97 (12,18)	
Envelhecimento [§]	Cluster	0,001 (44,87)	332,62 (176,00)	
Proporção viúvos/divorciados [▲]	Cluster I	<0,001 (4043,95)	1,17	1,21
	Cluster II	<0,001 (2820,04)	1,28	1,30
	Cluster III	<0,001 (908,80)	1,24	1,25
	Cluster IV	<0,001 (776,49)	1,15	1,16
	Cluster V	<0,001 (755,33)	1,12	1,13
	Cluster VI	<0,001 (655,66)	1,17	1,17
	Cluster VII	<0,001 (569,72)	1,12	1,13
	Cluster VIII	<0,001 (142,43)	1,07	1,07
	Cluster IX	<0,001 (130,12)	1,16	1,16
	Cluster X	<0,001 (103,21)	1,16	1,16
	Cluster XI	<0,001 (68,98)	1,17	1,17
	Cluster XII	<0,001 (56,31)	1,13	1,13
	Cluster XIII	<0,001 (43,11)	1,13	1,13
	Cluster XIV	<0,001 (32,61)	1,10	1,10
	Cluster XV	<0,001 (24,90)	1,05	1,05
	Cluster XVI	<0,001 (23,30)	1,07	1,07
	Cluster XVII	<0,001 (21,83)	1,03	1,03
	Cluster XVIII	<0,001 (21,03)	1,15	1,15
	Cluster XIX	0,001 (12,51)	1,04	1,04
	Cluster XX	0,001 (12,30)	1,03	1,03
	Cluster XXI	0,015 (9,56)	1,05	1,05
Imigrantes [§]	Cluster	0,001 (108,13)	13,90 (2,32)	
VIH+ [▲]	Cluster	<0,001 (49,46)	2,86	3,70
Sem abrigo [▲]	Cluster I	<0,001 (205,21)	9,01	11,28
	Cluster II	<0,001 (132,24)	34,00	36,75
	Cluster III	<0,001 (97,01)	3,87	4,66
	Cluster IV	0,001 (15,08)	22,31	22,54
Sexo masculino [▲]	Cluster I	<0,001 (108,42)	1,02	1,03
	Cluster II	<0,001 (68,76)	1,01	1,01
	Cluster III	<0,001 (30,63)	1,01	1,01

Obs: observado. Esp: esperado. [▲]Modelo de *Poisson*. [§]Modelo Normal.

Com base nestes resultados, foi criado um novo indicador, representado pelo número de factores de risco considerados críticos (valores estatisticamente mais elevados, por município, identificados através do processo de *clustering* espacial) que permitiu evidenciar a distribuição dos municípios segundo o número de factores de risco (Figura n.º 18).

O número de factores de risco por município situou-se entre 0 (n=20) e 6 (n=1), apresentando a maioria dois ou três factores (n=159).

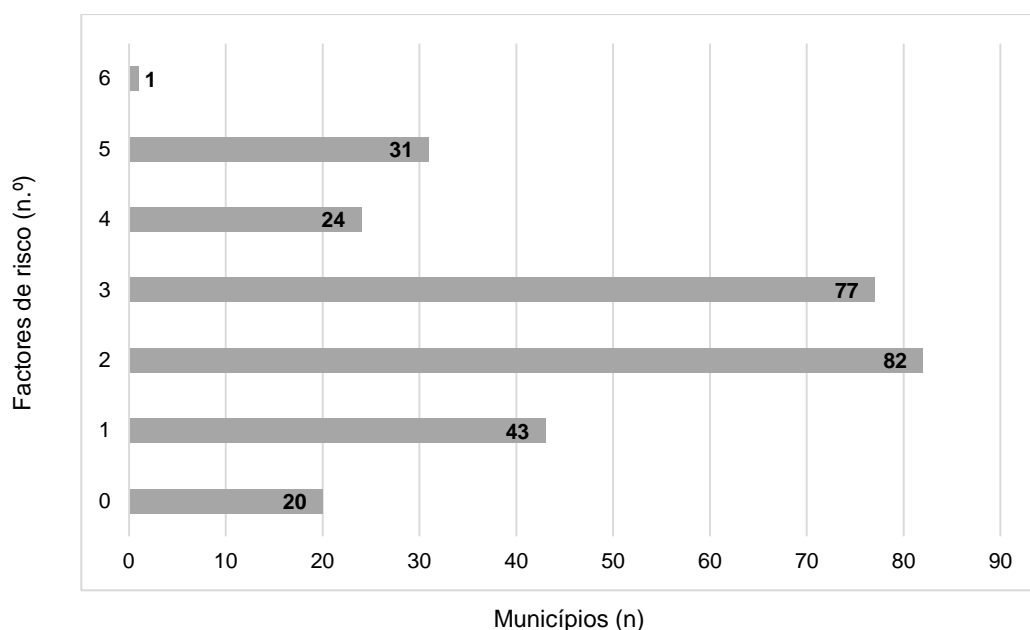


Figura n.º 18 – Número de municípios segundo o número de factores de risco neles presentes

A Figura n.º 19 permite a comparação visual do mapa que identifica os *clusters* de insucesso terapêutico determinados anteriormente (ponto 2.5.1 deste capítulo) e o mapa que mostra a distribuição do número de factores de risco em cada município agora identificados.

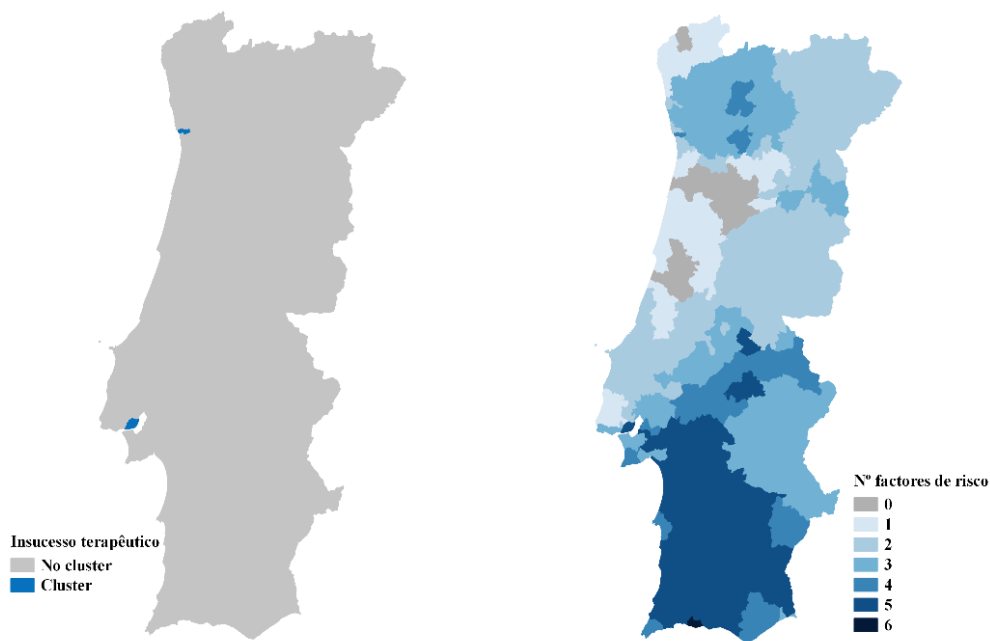


Figura n.º 19 – Clusters de insucesso terapêutico (2000-2011) e distribuição geográfica do número de factores de risco (ano 2011)

Observou-se que os municípios antes identificados nos *clusters* de insucesso terapêutico de Lisboa e Porto (2000-2011) também figuravam como áreas expostas a um número mais elevado de factores de risco contextuais (Quadro n.º 7). Contudo, muitos dos demais municípios também se encontravam bastante expostos, revelando pouca especificidade na relação.

Quadro n.º 7 – Factores contextuais identificados nos municípios de Lisboa e Porto

Factores de risco contextuais	Lisboa	Porto
Alojamentos sobrelotados	X	X
Analfabetismo	-	-
Desemprego	X	X
Envelhecimento	-	-
Proporção viúvos/divorciados	X	X
Imigrantes	-	-
VIH+	X	-
Sem-abrigo	X	X
Sexo masculino	-	-

O indicador gerado foi ainda utilizado em modelos de regressão logística binária. Através do método *enter* foi possível explorar o hipotético impacte, numa perspectiva

ecológica, da variável *número de factores de risco* na distribuição do insucesso segundo as áreas geográficas.

Em termos de avaliação da *performance* da regressão, observou-se um bom ajustamento do modelo, considerando os testes de *Omnibus* ($p < 0,001$), o teste de *Hosmer and Lemeshow* ($p = 0,072$) e valor do pseudo- R^2 de Nagelkerke (0,522) e os outros indicadores de desempenho (Tabela n.º 28) .

Tabela n.º 28 – Associação da variável número de factores de risco no insucesso terapêutico

OR	IC95%	<i>p</i>	Sensibilidade	Especificidade	% Global	Valor de corte	ROC
6,24	2,98-13,08	<0,001	91,5	66,7	89,2	0,4	93,5 (90,1-97,0)

Deste modo, o modelo parece indicar que o aumento de um factor de risco em cada município pode incrementar o risco de insucesso terapêutico em 6,24 vezes. Devendo, no entanto, existir prudência na interpretação desta relação, dado que o método permite identificar associação, sem poder detectar o sentido e a natureza dela.

Em suma, das análises recorrendo a informação contextual, destaca-se, pois, o potencial interesse em estimar o impacte possível no insucesso da nova dimensão criada *número de factores de risco* em cada município.

Respeitante à análise dos *clusters*, destacam-se as fracas ou indetectáveis relações explicativas entre as variáveis de contexto e o insucesso; isto parece indicar que o insucesso terapêutico em Portugal Continental, segundo os métodos em análise, poderá não estar relacionado com os factores da população no ano em estudo.

A análise dos mapas finais parece assinalar os municípios de Lisboa e Porto como indicativos de um modelo geograficamente referido. No entanto, este modelo foi testado anteriormente tendo apresentado um ajustamento mais fraco com piores resultados de *performance* em relação ao modelo global.

Desta forma considerou-se manter o modelo nacional apresentado anteriormente em 2.4.

CAPÍTULO V – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

CAPÍTULO V – DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

O conhecimento dos factores de risco e a sua influência no insucesso terapêutico no decurso de um tratamento é essencial para o planeamento da investigação operacional, bem como do aperfeiçoamento dos programas de controlo da doença. Assim, a presente investigação contribuiu para responder às questões de investigação: será possível desenvolver um modelo preditivo de insucesso terapêutico, para assistir a decisão sobre a estratégia de tratamento? E como deverá ser esse modelo? Permitiu, ainda, evidenciar o perfil e resultados do tratamento de doentes de TBP em Portugal Continental, que poderão ter importantes implicações para o Programa Nacional.

Neste capítulo é essencial certificar a validade dos resultados, ponderando as fontes e os meios de análise, e assinalar as suas fragilidades, para orientar a confiança dos investigadores e dos decisores que queiram apoiar-se neles para promover investigações e acções consequentes. Inicia-se pela validade interna do estudo, discutindo as principais questões de ordem metodológica e operacional que determinaram as decisões tomadas e as suas consequências. Segue-se a validade externa, em que se apreciam criticamente os resultados que consolidam, confirmam ou infirmam os de outros estudos, ponderando os respectivos contextos e métodos, bem como os principais resultados, que acrescentam conhecimento nesta área, para lá dos objectivos.

1. Validade interna dos resultados

1.1 Desenho, fontes de informação e população em estudo

A presente investigação foi desenvolvida em duas grandes etapas: iniciou-se com a revisão sistemática da literatura universal sobre os factores de risco de insucesso em doentes com TBP, seguindo-se do estudo empírico debruçado na realidade portuguesa com vista à determinação de um modelo de risco de insucesso em doentes com TBP em Portugal Continental.

Na pesquisa inicial da literatura observou-se que os factores de risco de insucesso terapêutico em doentes com TB foram estudados em diversos momentos, por diferentes equipas de investigação e em vários locais, utilizando variadas definições para o *outcome* de insucesso (ainda que baseadas nas mesmas categorias da WHO), e explorados pelos vários autores de diferente forma, com resultados, por

vezes, conflitantes. Tal facto contribuiu para a decisão de realizar a revisão da literatura de forma sistemática e com recurso a meta-análise, de forma a escolher os factores a estudar nos doentes com TBP “baseados na evidência” pré-existente e com suficiente uniformidade de critérios.

A **revisão sistemática**, estudo de síntese de evidência, procurou reunir a evidência empírica que cumpriu os critérios pré-definidos de elegibilidade para os estudos, a fim de responder à pergunta de investigação: que factores de risco se associam aos resultados terapêuticos em doentes com TBP? Recorreu-se a uma combinação de termos *thesaurus* e palavras-chave *free text*, seguindo as recomendações da *The Cochrane Collaboration* e as guidelines do *MOOSE group* com vista a minimizar vieses, usando métodos reprodutíveis, explícitos e sistemáticos, proporcionando assim resultados mais fiáveis a partir dos quais se podem tirar conclusões e tomar decisões (Antman, 1992, Oxman, 1993 citados por Green e Higgins, 2011).

Recorreu-se ainda à meta-análise, utilizando métodos estatísticos de base epidemiológica para avaliar sistematicamente os resultados de estudos independentes (Glass, 1976 citado por Green e Higgins, 2011). Os resultados da meta-análise ao combinar informações de estudos relevantes forneceram estimativas mais precisas dos efeitos (neste caso, da taxa de sucesso terapêutico e do valor de OR para os diferentes factores de risco estudados), do que os derivados de estudos individuais incluídos numa análise conjunta. Uma pesquisa pormenorizada da literatura, a análise da variabilidade ou heterogeneidade dos estudos incluídos, bem como a especificação do resultado e hipóteses que são testadas são fundamentais, podendo a incapacidade de identificar a maioria dos estudos existentes levar a conclusões erróneas. No entanto, e tendo sido salvaguardada a metodologia associada a este método de análise de dados e minimização do potencial para ausência de estudos fulcrais, com a realização de pesquisa adicional, constituiu-se, assim, como uma útil ferramenta com benefícios para a investigação em curso, poupando recursos e tempo (Haidich, 2010; Higgins e Green, 2011).

Acresce que os profissionais de saúde, consumidores, investigadores e decisores políticos são inundados com quantidades massivas de informação na literatura científica, sendo necessárias decisões atempadas e informadas em Saúde Pública, verificando-se que a multiplicidade de informação obriga a que os resultados sejam sintetizados de forma a procurar responder objectivamente às questões que vão sendo colocadas (Greenland, 1987, Chalmers e Lau, 1993, Badgett, O’Keefe, Henderson,

1997, Ohlsson, 1994 citados por Stroup *et al.*, 2000; Mulrow, 1994 citado por Higgins e Green, 2011).

Na presente investigação, além da pesquisa em base de dados recorreu-se ainda a pesquisa manual numa revista de referência na área da TB, tal como recomendado por Armstrong, Waters e Doyle (2008) numa publicação da *The Cochrane Collaboration*. Esta publicação, a partir de 2008, e dada a relevância da área, passou a incluir um capítulo destinado a revisões sistemáticas em Saúde Pública e Promoção da Saúde. A revisão da literatura em Saúde Pública representa uma tarefa muito complexa dada a grande variedade de abordagens e desenhos de estudos (incluindo ensaios não aleatorizados e aleatorizados), obrigando os investigadores a recorrer a outros métodos, incluindo o manual, além da pesquisa em bases de dados, de forma a identificar o máximo de estudos elegíveis (Armstrong, Waters, Doyle, 2008).

Importa, ainda acrescentar que o facto de a pesquisa ter sido conduzida de forma a identificar estudos disponíveis de forma gratuita poderá ser entendido como uma limitação de ordem operacional ao vedar o acesso a potenciais artigos não acedidos pelas bases de dados consultadas, podendo o recurso à EMBASE (base de referência para revisões sistemáticas) ser disso exemplo. Não obstante, foram consideradas a B-on “*all for all*”, PubMed (incluiu MEDLINE), Web of Science e ainda o Google Scholar, bem como uma pesquisa manual na revista científica de referência e em referências bibliográficas de revisões e de relatórios oficiais que reportassem resultados terapêuticos, na expectativa de esta limitação ser ultrapassada.

Os resultados alcançados neste sub-estudo devem ser analisados tendo as limitações mencionadas em conta, não obstante, as mais-valias conhecidas deste tipo de revisão. Foram, assim, seleccionados 41 estudos de determinantes de resultados terapêuticos em doentes com TBP, que permitiram calcular a taxa de sucesso terapêutico em função dos resultados reportados em cada um deles e identificar factores de risco de insucesso, o que possibilitou consolidar o conhecimento nesta área para realização do estudo empírico de forma sustentada com base na “melhor” evidência.

O **estudo empírico**, segundo sub-estudo desenvolvido, recorreu a um dos dois caminhos possíveis em Epidemiologia, o observacional, em que o investigador descreveu a distribuição dos fenómenos no tempo, no espaço e em relação às características das pessoas, sem interferir nesses fenómenos intencionalmente. Limitou-se, assim, a observar os acontecimentos, podendo simular condições como se a experiência fosse realizada (Rothman e Greenland, 1998), tendo recorrido às duas

abordagens possíveis: o estudo individual e o estudo ecológico. Estes diferem entre si, entre outras inúmeras características, na evidência de suporte que podem proporcionar acerca de uma possível associação causal (Piantadosi, 1994 citado por WHO, 2004).

A abordagem individual possibilitou estudar associações entre o insucesso terapêutico dos doentes com TBP e os factores de risco que o determinam, no sentido, de perspectivar correlações (Turato, 2005).

Recorreu a uma análise retrospectiva dos casos de TBP notificados em Portugal Continental no sistema de vigilância da TB nacional, o SVIG-TB, base de vigilância epidemiológica e de gestão do programa, sem recurso a processo de amostragem. De facto, a Epidemiologia Moderna conta com fontes de dados importantes, havendo inclusive em algumas áreas de estudo populações que são seguidas durante décadas, com dados disponíveis de forma relativamente rápida, ainda que se tenha de ter em conta as limitações inerentes aos dados (Thygesen e Ersbøll, 2014).

Esta investigação epidemiológica, à semelhança de outros estudos apoiados em bases de dados, processos e/ou registos clínicos (usados actualmente de forma extensiva), apresenta um conjunto de pontos fortes mas também limitações que, não tendo impossibilitado o desenvolvimento da presente investigação, nomeadamente, a sua finalidade e o objectivo, devem ser equacionados na interpretação dos resultados.

Dos pontos fortes apontam-se: (i) os dados já estarem recolhidos ficando disponíveis no imediato; (ii) possibilidade de análise da população ou de amostras de elevado tamanho; (iii) minimização de vieses decorrentes de processos de amostragem, com possibilidade de estudo de medidas de exposição e desfecho raros, dada a disponibilidade de informação das exposições e os resultados para toda a população (Thygesen e Ersbøll, 2014).

Quanto às limitações, salientam-se: (i) os dados serem pré-recolhidos por outra(s) pessoa(s) do que o investigador, o que pode determinar que a informação necessária esteja indisponível ou classificada erroneamente, com dados limitados aos campos de registo, e possibilidade de variação na codificação entre as pessoas; (ii) dificuldade de tratamento dos valores *missing*, por indefinição da informação em falta; (iii) em bases de dados de grandes dimensões, as diferenças pouco relevantes poderem tornarem-se estatisticamente significativas; e (iv) a inexistência de informação sobre algumas variáveis pertinentes à investigação, mas não recolhidas no âmbito da vigilância epidemiológica, que poderia identificar outros potenciais factores de risco (Thygesen e Ersbøll, 2014). Tal implicaria uma recolha mais exaustiva e

pormenorizada da informação e poderia potencialmente comprometer a notificação obrigatória realizada pelos profissionais de saúde dos casos de TB em Portugal, dado que envolveria mais tempo e recursos que se apresentam escassos no sistema de saúde Português.

As restrições à população em estudo foram fundamentais para uma homogeneização da população estudada, nomeadamente, para casos de tuberculose-doença com localização pulmonar, a mais frequente e preocupante em Saúde Pública, igualmente verificado como opção por diversos outros investigadores (citam-se os últimos cinco anos, a título de exemplo: Akhtar *et al.*, 2011; Awaisu *et al.*, 2011; Nik Nor *et al.*, 2011; Visser *et al.*, 2011; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Bloss *et al.*, 2012; Alobu *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2014; Lackey *et al.*, 2015; Kanungo *et al.*, 2015; Nyasulu *et al.*, 2015).

Quanto à restrição geográfica da área de estudo a Portugal Continental, decorreu das questões operacionais já apresentadas, não permitindo a extrapolação dos resultados à população de casos de TBP em Portugal, tendo havido conhecimento de diferenças que em tempo útil não seriam possíveis de incluir. No entanto, futuramente ultrapassadas essas questões o modelo de análise pode ser igualmente desenvolvido nesse contexto.

Quanto ao critério temporal, a opção de estudar um período de 12 anos, que naturalmente apresenta a vantagem de ser suficientemente abrangente, pode também ser entendido como distante do tempo em que o modelo poderá ser aplicado. No entanto, foram observados valores robustos de sensibilidade, especificidade e área sob a curva ROC na validação dos modelos (que recorreram aos últimos anos disponíveis) o que demonstra a solidez da opção tomada. Acresce o facto de estudos em grande escala e em longo prazo permitirem gerar boa evidência epidemiológica sobre as relações entre exposições e os eventos em estudo (Bonita, Beaglehole, Kjellström, 2006).

O presente estudo recorreu ainda a uma abordagem descritiva com a realização do estudo ecológico para o estudo da relação do insucesso e os factores de risco na população. Ao contrário do estudo anterior, esta abordagem não perspectiva a ligação do insucesso terapêutico com a exposição individual ou características de confundimento. No estudo ecológico, a informação sobre a exposição e o objecto em estudo só está disponível para grupos de pessoas, podendo informações críticas serem perdidas no processo de agregar esses dados (Piantadosi, 1994 citado por WHO, 2004). Acresce que, por vezes, são difíceis de interpretar, podendo determinar

erros graves quando se assumem que as inferências de uma análise ecológica dizem respeito tanto aos indivíduos dentro do grupo como a indivíduos entre os grupos (Connor e Gillings, 1974, Piantadosi *et al.*, 1988 citados por WHO, 2004). Uma outra limitação de ordem metodológica nos estudos ecológicos é o controlo de variáveis de confundimento, pela ausência de informação sobre a distribuição conjunta do factor em estudo e dos co-factores em causa.

Existiram, no entanto, diferentes razões para se ter recorrido a esta abordagem, apesar das suas limitações metodológicas, como: (i) o baixo custo e conveniência, por possível ligação entre as diferentes fontes secundárias de dados, SVIG-TB, INE e INSA (ao nível do município); (ii) a medição rigorosa de determinadas medidas, que, ao apresentarem limitações ao nível individual, podem ser aplicadas à medição da exposição ao nível ecológico; (iii) o interesse no efeito ecológico, por exemplo, medição do efeito de programas de intervenção, políticas ou legislação; (iv) a simplicidade da análise e de apresentação, por exemplo, em estudos complexos ao nível individual, poderá ser mais simples analisar e apresentar os dados ao nível ecológico, por agregação do ano, região e grupo demográfico como a unidade de análise (WHO, 2004).

O *clustering* espaço-temporal como forma a apurar se o tempo e o espaço explicam o evento em estudo, complementou as duas abordagens. De facto, o estudo da distribuição geográfica e temporal das doenças ou outro resultado em saúde, dos seus determinantes e/ou das características básicas da população tem uma longa tradição em Epidemiologia, apresentando como outros estudos limitações. Contudo, os resultados obtidos, quanto à sua aplicabilidade e interesse neste âmbito, afiguram-se muito promissores o que traduz maior precisão e segurança nas decisões, conduzindo a maior efectividade em Saúde Pública (Nunes *et al.*, 2008). Os resultados obtidos indicaram a necessidade de um modelo geograficamente referido, com identificação de zonas geográficas críticas de insucesso, a par com as zonas de incidência da TB, identificadas anteriormente, consistentes com zonas urbanas como as regiões de Lisboa e Porto (Nunes, 2007; Areias, Briz e Nunes, 2015). Consistente ainda com resultados de outros estudos de *clustering* espacial, que associam a TB às grandes cidades, caso do estudo em Hermosillo, México (Álvarez-Hernández *et al.*, 2010) e do estudo de indicadores sócio-demográficos e geográficos da TB em Hong Kong (Chan-Yeung *et al.*, 2005).

1.2 Variáveis em estudo

Na revisão da literatura, narrativa e posteriormente sistemática, a caracterização dos factores de risco incluiu resultados de diferentes estudos que realizaram a definição da variável insucesso com base nas categorias da WHO para esse resultado terapêutico, mas a serem identificadas por sua vez, por alguns autores, como factores de insucesso, o que dificultou a distinção entre factores e efeitos. Ainda assim, permitiu sistematizar a informação, estruturar o pensamento para realização do estudo empírico e alertar para as possíveis limitações daí decorrentes.

Também no estudo empírico, a definição conceptual e operacional da variável *insucesso terapêutico* correspondeu a um momento sensível, derivado das diferenças encontradas ao nível metodológico entre os diversos estudos já realizados por outros investigadores, e outras questões decorrentes da sua operacionalização.

Foi possível observar estudos que: (i) analisaram a associação dos factores de risco e uma das categorias de resultado terapêutico como a *morte* (Ormerod, Horsfield e Green, 2002; Reed *et al.*, 2013), ou o *abandono* do tratamento (Connolly, Davies e Wilkinson, 1999; Chung, Chang e Yang, 2007; Jakubowiak *et al.*, 2007; Caylà *et al.*, 2009; Chengsorn *et al.*, 2009; Finlay *et al.*, 2012; Garrido *et al.*, 2012; Rodrigo *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015); ou comparação da causa de morte por TB com restantes causas de morte (Dooley *et al.*, 2009), mas também a adesão ao tratamento, que não correspondendo a uma categoria de resultado terapêutico pode apresentar-se como *proxy* do sucesso terapêutico (Shargie e Lindtjørn, 2007; Mateus-Solarte e Carvajal-Barona, 2008; Kulkarni *et al.*, 2013); (ii) autores que excluíram a categoria de *morte* (Balasubramanian, Oommen e Samuel, 2000; Farah *et al.*, 2005); (iii) estudos que realizaram o tratamento da categoria *morte* em separado (Helbling *et al.*, 2002; Pungrassami *et al.*, 2002; Santha *et al.*, 2002; Diel e Niemann, 2003; Caylà *et al.*, 2004; Singla *et al.*, 2006; Alisjahbana *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2007; Vasankari *et al.*, 2007; Baussano *et al.*, 2008; Kliiman e Altraja, 2010; Antoine e Che, 2013; Uchimura *et al.*, 2013; Alobu *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2014; Moreno-Gómez *et al.*, 2014); e por fim, (iv) autores que analisaram a morte em conjunto com as restantes categorias de resultados desfavoráveis (Bashour e Mamaree, 2003; Anunnatsiri, Chetchotisakd, Wanke, 2005; Bumburidi *et al.*, 2006; Chiang *et al.*, 2009; Nik Nor *et al.*, 2011; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Bloss *et al.*, 2012; Ananthakrishnan *et al.*, 2013; Kwon *et al.*, 2013; Peltzer e Louw, 2014; Belayneh, Giday e Lemma, 2015).

É, ainda, reconhecido que uma elevada proporção de mortes como resultado terapêutico da TB é comum em países de reduzida prevalência (Caylá *et al.*, 2004; Zellweger e Coulon, 1998, Chin *et al.*, 2000, Trnka *et al.*, 2001, Ormerod, Horsfield e

Green, 2002, citados por Vasankari *et al.*, 2007; Faustini *et al.*, 2008); mas também se advoga que, em países de baixa incidência, é mais frequente morrer com TB como segundo diagnóstico do que morrer por TB (Helbling *et al.*, 2002).

Assim, a definição operacional de insucesso que foi observada para o presente estudo, ainda que siga as premissas da WHO, em que o resultado terapêutico de *morte* é contabilizado independentemente da sua causa desde que ocorra no decurso do tratamento (WHO, 2013b), tem a fragilidade de incluir mortes não devidas a TB, o que arriscará reduzir a validade e sobrevalorizar artificialmente o valor do insucesso, verificando-se, por exemplo, em locais em que haja mais casos em idosos ou com patologias graves associadas “falsamente” a mais insucesso. O foco centra-se, assim, na determinação da causa da morte, que, ainda que ocorra no decurso do tratamento (segundo a definição da WHO), pode estar relacionada com o próprio tratamento, com a doença e até com qualquer outra causa não relacionada com a TB. Neste sentido, apurar a sua causa teria sido fundamental, mas implicaria uma abordagem diferente da decisão tomada, com cruzamento com outras bases de dados que sistematizem esta informação (caso do Sistema de Informação dos Certificados de Óbito), o que traria eventualmente maior clarificação mas em termos operacionais se mostrou inacessível.

A decisão final teve por base: (i) os critérios da WHO que, das suas seis categorias mutuamente exclusivas, inclui no sucesso terapêutico as categorias de curado e tratamento completado e nesse sentido, o insucesso, face inversa, inclui no numerador da taxa de insucesso a soma destes eventos (*interrompido* ou *abandono*, *falha terapêutica*, *morte*, *transferência* ou *emigração*), com a devida adaptação da DGS das categorias da WHO; (ii) o cariz exploratório na definição de um modelo de insucesso ao nível nacional, o que implicou o tratamento dos resultados terapêuticos sem considerar as diferentes categorias isoladamente ou eliminação de alguma delas.

No futuro, em estudos do *insucesso terapêutico* em Portugal será fundamental aprofundar a análise em resultados terapêuticos específicos, segundo as principais categorias que o compõem, o *abandono* e a *morte*, para que as estratégias a implementar sejam mais direccionadas e específicas; para melhor adequação a grupos em risco de insucesso, apostando em aumentar a adesão nos casos de *abandono* e na melhoria da componente administrativa para determinação da “real” causa de *morte*.

Quanto às variáveis independentes, agrupadas em quatro grupos e que permitiram explicar o objecto em estudo, não incluíram a totalidade das variáveis

identificadas na revisão de literatura. A análise incluiu as de maior relevo, mas nem todas elas tiveram a possibilidade de inclusão dadas as limitações apresentadas decorrentes dos estudos retrospectivos com base em registos já existentes com outros fins (Thygesen e Ersbøll, 2014), com a consequente percepção da existência de potenciais variáveis de confundimento não detectadas.

Foram estudadas sete variáveis sócio-demográficas que outros investigadores observaram ter influenciado o insucesso terapêutico (sexo, idade, profissão, origem geográfica, residência comunitária, o estado de sem-abrigo e a reclusão). Existem outras que teria sido importante avaliar na realidade Portuguesa e que são reconhecidamente determinantes do insucesso terapêutico em TBP, destacando-se: a situação perante o emprego (Gadoev *et al.*, 2015), o nível de escolaridade (Bashour e Mamaree, 2003; Lackey *et al.*, 2015, Kanungo *et al.*, 2015) e o rendimento económico (Xu *et al.*, 2010).

No grupo das variáveis comportamentais foi possível analisar os principais determinantes do insucesso directamente relacionados com os comportamentos aditivos, nomeadamente, a dependência alcoólica, a dependência de drogas IV e também de outras drogas, onde se inclui o tabagismo.

Das variáveis relacionadas com a doença foram analisadas as co-morbilidades (VIH, DM, outras patologias) e a presença de cavitações. Pelas razões já apresentadas não foram estudadas outras variáveis associadas ao insucesso terapêutico identificadas por outros autores, nomeadamente, o IMC (Santha *et al.*, 2002; Wang *et al.*, 2008; Choi *et al.*, 2014; Lackey *et al.*, 2015) e o resultado das culturas (Sendagire *et al.*, 2012, Hasker *et al.*, 2012, Waitt *et al.*, 2011 citados por Alobu *et al.*, 2014; Garrido *et al.*, 2012); ainda que esta última esteja igualmente relacionada com a própria definição de caso de TB, com critérios de inclusão nos estudos e com a decisão de implementação de terapêutica.

No grupo das variáveis relacionadas com o tratamento, o presente estudo não incluiu variáveis identificadas por outros autores, como: a acessibilidade dos doentes ao serviço (Hill *et al.*, 2005; Mishra *et al.*, 2005; Mateus-Solarte e Carvajal-Barona, 2008), a adesão à terapêutica (Bao *et al.*, 2007; Baussano *et al.*, 2008; Xu *et al.*, 2010), o tipo de regime terapêutico instituído (Chang, Leung e Tam, 2004; Jindani, Nunn e Enarson, 2004; Chung, Chang e Yang, 2007; Vasankari *et al.*, 2007, Bloss *et al.*, 2012, Orofino *et al.*, 2012, Alobu *et al.*, 2014), a relação com os profissionais de saúde (Salles *et al.*, 2004; Shargie e Lindtjørn, 2007) e a especialidade do médico (Chung, Chang e Yang, 2007; Vasankari *et al.*, 2007). Estas correspondem a variáveis

identificadas por outros investigadores como protectoras ou de risco de insucesso terapêutico, as quais implicariam uma abordagem eventualmente prospectiva, com recurso aos processos clínicos, entrevista a doentes e/ou profissionais de saúde, por exemplo, tendo as limitações de inclusão destas variáveis sido apresentadas no Capítulo III no ponto 2.4.

Também a variável TOD foi identificada em vários estudos como protectora do insucesso (últimos cinco anos: Aktar *et al.*, 2011; Bloss *et al.*, 2012; Garrido *et al.*, 2012; Karumbi e Garner, 2015). No entanto, a informação disponível do SVIG-TB corresponde a uma programação de TOD, não havendo garantia com este dado que o doente realmente tenha sido supervisionado durante o tratamento. O estudo deste factor na realidade nacional apresenta-se relevante, tendo sido identificado por diversos autores, mas implicaria a consulta dos processos clínicos dos doentes ao nível nacional, no período estudado, cuja identidade foi anonimizada, o que não se mostrou viável em termos operacionais.

Em suma, o insucesso terapêutico em doentes com TBP revelou-se multifactorial, mas dependendo também das categorias de resultado terapêutico que o compõem. Neste estudo, direccionado para os diferentes resultados terapêuticos mas particularmente condicionado para a categoria de *morte* (a que apresentou a maior proporção), a definição de insucesso teve consequências, e qualquer novo estudo observacional, focado em clarificar este tipo de relação, tem de atender a um cuidado especial nas definições conceptual e operacional desta variável. Não só, pela dificuldade verificada em conceptualizar a variável *insucesso terapêutico*, logo na própria revisão da literatura que evidenciou, de estudos anteriores, configurações distintas da variável dependente, mas também pelos resultados esperados nesta diferenciação.

1.3 Análise dos dados

A análise estatística dos dados teve em consideração o complexo desenho do estudo, de acordo com os sub-estudos e abordagens realizadas. Recorreu a diversos *softwares* que contribuíram para a obtenção dos resultados, com o culminar na apresentação gráfica do modelo preditivo obtido, sob a forma de nomograma.

Iniciando pela **revisão sistemática com recurso a meta-análise**, que num dos seus objectivos estimou a taxa combinada de sucesso terapêutico em doentes com TBP, a partir de estudos *ad-hoc* identificados na literatura científica, importa salientar as limitações decorrentes da heterogeneidade entre artigos no que diz respeito às

definições dos resultados terapêuticos, nomeadamente, de sucesso (uns incluíram nesta definição apenas os doentes curados e outros a soma dos doentes curados com o tratamento completado) e dos resultados desfavoráveis que estudaram uma combinação dos diversos *outcomes* e factores de risco.

A própria metodologia desenvolvida em cada estudo pelos diferentes investigadores contribuiu para essa heterogeneidade. Envolveu, por exemplo, o acesso a um diferente número de variáveis, isto é, quando recorriam a entrevista, questionário ou consulta de processo clínico implicou um maior aprofundamento, mas maioritariamente uma amostra mais reduzida; quando recorriam a bases de dados de vigilância e gestão do programa nacional, os estudos incluíam um número de doentes com TBP significativamente maior, mas as variáveis estudadas estavam dependentes dos dados recolhidos no âmbito da vigilância da doença em cada país.

Tal, dificultou a análise dos dados e corrobora a questão apresentada no ponto anterior na discussão da variável dependente. Esta limitação foi também identificada por Faustini, Hall e Perucci (2005), que referem ainda que a falta de dados em alguns dos factores analisados dificultou o seu estudo.

Estas limitações comuns à meta-análise dos factores de risco de insucesso dificultaram a comparabilidade e estimação da OR combinada para os factores de risco, tendo sido realizada apenas para seis deles.

No **estudo empírico**, na componente individual, a base de dados SVIG-TB foi a oficialmente disponibilizada pela Direcção-Geral da Saúde, em duas datas distintas, com os dados não definitivos do ano de 2012. Foram ainda utilizados dados de outras entidades, como o INE, para os dados populacionais e cálculos das taxas e o INSA, para os dados de doentes com VIH, na componente ecológica.

A opção de realizar uma análise de caso-controlo incorporado num estudo de coortes retrospectivo, teve por base a possibilidade de, com este desenho de estudo epidemiológico, se poder determinar OR brutas e ajustadas pela análise de regressão logística bivariada e múltipla, permitindo o estudo e comparabilidade da associação entre o evento em estudo, o insucesso terapêutico e os potenciais factores de risco. Acresce que no caso de um evento ou doença rara, como é o caso do insucesso terapêutico em Portugal Continental, a OR se aproximar do RR, podendo-o sobrestimar se, por outro lado, se apresentar mais frequente (Aguiar e Nunes, 2013).

Assim, os resultados obtidos nesta análise permitiram a comparabilidade com estudos de outros investigadores que ainda que utilizassem uma abordagem de

acordo com os estudos de coortes (o que determinaria resultados decorrentes do cálculo do Risco Relativo) apresentam os seus resultados sob a forma de OR.

Optou-se ainda por analisar apenas os doentes com TBP, pelas questões já apontadas de maior homogeneidade nos resultados obtidos e aplicação num grupo concreto mais pertinente no contexto da Saúde Pública, mas também por razões relacionadas com a sua operacionalidade em termos do foco estar direccionado e de potencial utilização do modelo no âmbito da clínica.

A análise foi realizada em diferentes períodos de estudo consoante o objectivo a que se pretendia dar resposta, tendo em conta a limitação de ordem operacional da disponibilidade dos dados em dois momentos distintos, utilizando sempre a informação mais recente à data da análise. Teve ainda presente a evicção de vieses de selecção, limitação de ordem metodológica, efectuando a análise em sub-grupos (coorte de estimação e coorte de validação), à semelhança de outros investigadores (Rodrigo *et al.*, 2012; Chandra *et al.*, 2012).

Neste ponto importa ainda enunciar uma outra importante questão que se relaciona com a validação dos dados disponibilizados e, globalmente, do sistema de vigilância do SVIG-TB. Para tal, poderia recorrer-se, por amostragem aleatória, à consulta dos processos clínicos e respectiva confirmação/validação dos dados codificados. Neste estudo tal não foi possível, em termos operacionais, dado que os dados cedidos foram anonimizados. No entanto, esta limitação não se afigura limitativa, dado ser uma base de dados oficial, incorporada num programa de saúde e parte integrante de um sistema de vigilância, de reconhecida idoneidade ao nível nacional e internacional.

2. Validade externa dos resultados

Como os resultados demonstraram, foi possível desenvolver e validar um modelo de risco de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental. Este, na sua representação em nomograma, poderá ser utilizado facilmente na consulta de diagnóstico para cálculo do risco de insucesso terapêutico, dado que depende de características clínicas e epidemiológicas, não sendo necessários testes complementares.

Ao nível nacional, a inexistência deste modelo constituiu um importante impulsionador na realização da presente investigação. Ao nível internacional, a abordagem utilizada poderá constituir um *upgrade* para a investigação em factores de

risco na TBP, com possível replicação do método e adequação à realidade em diferentes contextos.

Representa, assim, um importante contributo na investigação dos factores de risco do insucesso em doentes com TBP, mais especificamente na sua relação e na sua influência no resultado terapêutico final, o que poderá permitir a antecipação desse resultado com vista à realização de uma intervenção preventiva.

Para atingir tal objectivo principal foram realizados outros que importa igualmente discutir.

2.1 Revisão sistemática e meta-análise

O primeiro objectivo, que incluiu a realização de revisão sistemática e meta-análise de estudos em doentes com TBP, foi realizado com vista a determinar a taxa combinada de sucesso terapêutico (para contextualização), bem como a identificação dos principais factores de risco de insucesso terapêutico neste grupo.

Foram incluídos 41 estudos, no período de 2000-2012, tendo sido determinada uma taxa combinada de sucesso terapêutico de 78,9% (IC95%: 76,3%-81,3%). Quando a análise incluiu apenas estudos com casos novos de TBP (25 estudos) a taxa estimada aumentou para 80,9% (IC95%: 78,1%-83,5%). De facto a inclusão de retratamentos, doentes que implicam tratamentos mais longos e regimes mais complexos, estão associados a resultados terapêuticos mais desfavoráveis e neste sentido a taxas de sucesso mais baixas (WHO, 2003; Ottmani *et al.*, 2006; Caylà *et al.*, 2009; Rusen, 2009; Kliiman e Altraja, 2010; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Rodrigo *et al.*, 2012).

Por outro lado, Faustini, Hall e Perucci (2005) observaram melhores resultados na taxa de sucesso terapêutico no grupo que incluiu casos novos e retratamentos, tendo em conta a explicação de uma possível “má classificação”, alertando para a importância da discussão das dificuldades em utilizar as definições de resultados terapêuticos da WHO, como forma de ajudar na comparação de resultados entre países.

Ainda assim, em ambos os sub-grupos não se atingiu a meta preconizada para um dos dois indicadores de avaliação do desempenho dos programas nacionais para a TB, a taxa de sucesso terapêutico de 85% (Styblo e Bumgarner, 1991 citados por Dowdy e Chaisson, 2009). A estimativa calculada foi coerente com os resultados reportados pela WHO ao longo do período em estudo e com os resultados da revisão sistemática de Faustini, Hall e Perucci (2005), que apresentaram a taxa de sucesso

terapêutico de 74,4% (IC95%: 71,0-77,9%) ainda que tenham incluído apenas países da Europa.

Quanto ao verificado pela WHO, no estudo de coortes de 1994 a 1997, 72% dos casos registados foram curados e 6% completaram tratamento (sem demonstração de cura), correspondendo a uma taxa de sucesso terapêutico de 78% (WHO, 2000). Já, globalmente, a taxa de sucesso terapêutico para casos novos com baciloscopia positiva em doentes com TBP, tratados na coorte de 2008, correspondeu a 86%, tendo 13 dos países de elevada incidência atingido a meta de 85%. Três das regiões WHO contribuem para os valores mais baixos de sucesso terapêutico, nomeadamente, a região Africana (80%), a região Americana (77%) e a região Europeia (66%, onde as taxas de *morte e falha terapêutica* se apresentam elevadas), existindo, no entanto, esforços para melhorar as taxas de sucesso nestas regiões, em especial, na Região Europeia (WHO, 2010c).

Os resultados globais de 2013, por comparação com os anos anteriores, não apresentaram melhorias mantendo-se a taxa de sucesso terapêutico para casos novos em 86%, bem como a necessidade de melhorias nas Regiões Africana (79%), Europeia (76%) e Americana (75%) (ECDC, 2015; WHO, 2015).

A meta-análise foi realizada para variáveis dos diferentes factores de risco identificadas em pelo menos três estudos. Numa apreciação geral dos factores de insucesso identificados, pode afirmar-se que os resultados são consistentes com os de outros estudos, não considerados na revisão sistemática tendo em conta os critérios de inclusão ou publicados em data posterior, como: a presença de **co-morbilidades como o VIH** (Connolly, Davies e Wilkinson, 1999; El-Sony *et al.*, 2002; Garrido *et al.*, 2012; Shaweno e Worku, 2012; Alobu *et al.*, 2014; Belayneh, Giday e Lemma, 2015; Gadoev *et al.*, 2015), o **desemprego** (Kliiman e Altraja, 2010; Gadoev *et al.*, 2015), o **estado de sem-abrigo** (Borgdorff *et al.*, 2000), a **dependência alcoólica** (Santha *et al.*, 2002; Deiss *et al.*, 2009; Gelmanova *et al.*, 2007; Kliiman e Altraja, 2010; Garrido *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015), a **história de tratamento anterior** (Santha *et al.*, 2002; Caylà *et al.*, 2009; Antoine e Che, 2013; Rodrigo *et al.*, 2012; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev *et al.*, 2015) e o **sexo masculino** (Connolly, Davies e Wilkinson, 1999; Antoine e Che, 2013; Kulkarni *et al.*, 2013; Gadoev *et al.*, 2015).

2.2 Caracterização dos casos de tuberculose pulmonar e a taxa de insucesso terapêutico em Portugal Continental

O segundo sub-estudo permitiu estimar a taxa de insucesso terapêutico para casos de TBP, em Portugal Continental de 2000 a 2010.

A população em estudo apresenta um perfil sociodemográfico consistente com outros estudos nesta área, com predominância do sexo masculino (Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Bloss *et al.*, 2012; Garrido *et al.*, 2012; Mukherjee *et al.*, 2012; Alobu *et al.*, 2014; Lackey *et al.*, 2015;), uma idade média de $43,56 \pm 17,67$ anos e uma idade mediana de 41 anos, em que a classe etária dos 15 aos 44 anos é maioritária (Orofino *et al.*, 2012; Kulkarni *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2014; Moreno-Gómez *et al.*, 2014; Belayneh, Giday e Lemma, 2015; Gadoev *et al.*, 2015), evidenciando o estado de endemia da TB no país.

É nos distritos urbanos que se concentram os casos de TB, associados à convergência de condições de pobreza (Ait-Khaled e Enarson, 2005), à sobrelotação e a higiene inadequada (Morens, Folkers e Fauci, 2004), bem como os principais grupos de risco associados à doença, como os sem-abrigo, dependentes de drogas IV e outras drogas. Também o presente estudo verificou no período em estudo o maior número de casos nos distritos de Porto e Lisboa, correspondendo a distritos urbanos com um elevado número dos factores referidos, corroborado por estudos de outros investigadores (Kliiman e Altraja, 2010; Aktar *et al.*, 2011; Nik Nor *et al.*, 2011; Antoine e Che, 2013; Cavallazzi *et al.*, 2014; Lackey *et al.*, 2015).

A população em estudo apresentava na generalidade o perfil descrito na literatura dos casos de TB: a maioria dos casos de TBP não pertencia às profissões de risco identificadas no formulário, destacando-se nas profissões de risco os trabalhadores do SNS; a maioria não tinha patologias concomitantes, e nas patologias co-existentes pode destacar-se o VIH e a DM; a maioria era nativa, sendo uma minoria sem-abrigo, a residir em residência comunitária ou reclusa.

De facto o perfil dos doentes com TB incluem factores já estabelecidos como o VIH e a idade jovem, mas também variáveis emergentes como a diabetes, a poluição do ar interior, dependência de álcool e outras drogas, medicamentos imunossupressores que desempenham um papel significativo tanto ao nível individual como populacional. Destacando-se ainda outros grupos com maior susceptibilidade à infecção, como os profissionais de saúde e a população indígena (Narasimhan *et al.*, 2013).

O valor global de insucesso terapêutico em doentes com TBP observado na presente investigação foi de 11,8%, cumprindo a meta da WHO no pilar do tratamento,

mas correspondendo a 10,9% para casos novos e 19,1% para retratamentos, demonstrando, no segundo caso, que o tratamento completado com sucesso em pelo menos 85% dos casos infecciosos não foi cumprido (Styblo e Bumgarner, 1991 citados por Dowdy e Chaisson, 2009; WHO, 2014), ainda que a meta tenha sido estabelecida para casos novos.

À semelhança da presente investigação em que a taxa de sucesso global foi de 88,2% também Gadoev e colegas (2015), num estudo de coortes retrospectivo estimaram 83% de taxa de sucesso terapêutico, apesar de corresponder a um país de perfil diferente de Portugal, o Uzbequistão, com uma incidência de 82/100.000 habitantes (WHO TB profiles, 2014).

Quanto aos resultados reportados pela WHO para a taxa de sucesso nos casos notificados em 2013, foram de 74% para casos novos e recaídas; 56% para retratamentos, excluindo as recaídas e 54% em doentes co-infectados TB/VIH (*WHO TB profiles 2014*). Estes dados demonstram que na área do tratamento, ao contrário da taxa de incidência⁹, os resultados demonstram não existir melhorias nos últimos anos quando comparados com os resultados de 2000 a 2009.

Neste período, quando se observa Portugal Continental globalmente, os resultados são bastante favoráveis, atingindo-se a meta estabelecida pela WHO para o sucesso terapêutico (WHO, 2014), nos anos e distritos estudados, para ambos os sexos, nos locais de nascimento, para doentes que apresentam DM e profissionais de saúde do SNS.

Por outro lado, em grupos ditos de risco essas diferenças apresentam-se significativas ($p < 0,001$), apresentando-se longe da meta dos 85%: os doentes sem-abrigo (66,4%), doentes dependentes de drogas IV (69,6%) e outras drogas (76,8%), os co-infectados TB/VIH (70,3%), doentes que vivem em residências comunitárias (72,2%), profissionais de residência comunitária (74,5%) e prisões (79,3%), os reclusos (75,2%), os retratamentos (80,9%), e ainda os doentes que apresentaram toxicidade relevante no decurso do tratamento (82,7%).

Os resultados deste estudo corroboram os de Gadoev e colegas (2015), reforçando a necessidade de existência de melhoria nos serviços para a TB prestados a grupos vulneráveis, em áreas específicas do país, assim como melhorar a

⁹ A incidência estimada para Portugal aponta para 25/100.000 habitantes (WHO TB profiles 2014), valor acima do reportado pela DGS, dado que corrige a taxa de notificação. Em Portugal, em 2013, foram notificados 2195 novos casos de tuberculose, o que representa uma taxa de incidência de 21,1/100.000 habitantes, apresentando uma redução de cerca de 7% da taxa de incidência, relativamente 2012, com Porto e Lisboa a serem as cidades com maior incidência de TB do país (Portugal. Ministério da Saúde. DGS, 2015).

monitorização e coordenação com países de fronteira, recomendações aplicáveis no presente estudo.

De facto, ainda que o valor global (11,8%) tenha sido favorável, os valores de insucesso segundo as diferentes variáveis em estudo corroboram, quase na globalidade, os de outros estudos realizados em diversos países, que para melhor percepção foram divididos segundo intervalos de interesse:

- abaixo dos 9%, **trabalhadores do SNS** (Bumburidi *et al.*, 2006);
- entre os 10% e os 15%, **doentes diabéticos** (Orofino *et al.*, 2012; Reed *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2014), **casos de TBP pertencentes ao sexo masculino** (Connolly, Davies e Wilkinson, 1999; Bashour e Mamaree, 2003; Bloss *et al.*, 2012; Antoine e Che, 2013; Kulkarni *et al.*, 2013; Gadoev *et al.*, 2015), de **nacionalidade estrangeira** (Baussano *et al.*, 2008; Faustini *et al.*, 2008; Chengsorn *et al.*, 2009; Rodrigo *et al.*, 2012);
- acima dos 15%, **doentes que no decurso do tratamento apresentaram toxicidade aos fármacos considerada relevante**, com **dependência alcoólica** (Diel e Niemann, 2003; Kliiman e Altraja, 2010; Lackey *et al.*, 2015), os **retratamentos** e doentes com **idade igual ou superior a 65 anos** (Anunnatsiri, Chetchotisakd, Wanke, 2005; Farah *et al.*, 2005; Chung, Chang, Yang, 2007; Vasankari *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008; Chiang *et al.*, 2009; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Ananthakrishnan *et al.*, 2013; Antoine e Che, 2013; Alobu *et al.*, 2014; Choi *et al.*, 2014; Gadoev *et al.*, 2015);
- acima dos 20%, **trabalhadores em prisões e residências comunitárias** (Antoine e Che, 2013; Ferreira, Ferreira e Cravo-Roxo, 2015), **reclusos** (Borgdorff *et al.*, 2000), que **vivem em residências comunitárias, dependência de outras drogas, patologias relacionadas com o pulmão, a co-infecção TB/VIH** (Nik Nor *et al.*, 2011; Garrido *et al.*, 2012; Alobu *et al.*, 2014; Gadoev *et al.*, 2015);
- acima dos 30%, **dependência de drogas IV e o estado de sem-abrigo** (Pablos-Méndez *et al.*, 1997; Farah *et al.*, 2005; Bumburidi *et al.*, 2006; Jakubowiak *et al.*, 2007).

Nesta abordagem, de carácter meramente descritivo, parece então que os factores de insucesso terapêutico em doentes com TBP em países de baixa/moderada incidência de TB aparentam estar intimamente ligados à co-infecção TB/VIH e a factores relacionados com grupos de risco, como a dependência de drogas IV e o estado de sem-abrigo.

2.3 Determinantes de insucesso terapêutico em doentes com tuberculose pulmonar

O estudo da associação entre o resultado terapêutico de insucesso e os seus factores recorreu a diversas análises, que permitiram o cálculo das OR brutas, ajustadas ao sexo e à idade e ainda a uma análise estratificada segundo o sexo, tipo de caso e co-infecção TB/VIH, de forma a determinar a força e sentido de associação entre a variável dependente e as variáveis independentes em estudo.

A população em estudo correspondeu a casos com idade superior a 15 anos consistente com outros estudos da revisão sistemática realizada (Balasubramanian, Oommen e Samuel, 2000; Walley *et al.*, 2001; Ormerod, Horsfield e Green, 2002; Diel e Niemann, 2003; Jasmer *et al.*, 2004; Jindani, Nunn e Enarson, 2004; Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Farah *et al.*, 2005; Mishra *et al.*, 2005; Range *et al.*, 2005; Bumburidi *et al.*, 2006; Newell *et al.*, 2006; Singla *et al.*, 2006; Soares *et al.*, 2006; Alisjahbana *et al.*, 2007; Chung, Chang, Yang, 2007; Jakubowiak *et al.*, 2007; Baussano *et al.*, 2008; Mateus-Solarte e Carvajal-Barona, 2008; Krapp *et al.*, 2008; Kliiman e Altraja, 2010; Parwati *et al.*, 2010; Aktar *et al.*, 2011; Nik Nor *et al.*, 2011; Awaisu *et al.*, 2011; Visser *et al.*, 2011; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012).

Esta restrição etária permitiu uma maior comparabilidade dos factores de risco de insucesso, que incluem factores sócio-demográficos e relacionados com comportamentos de risco que potencialmente não se manifestariam em casos com idade inferior a 15 anos e que, adicionalmente, corresponde a uma classe etária com recomendações de tratamento específicas (American Thoracic Society e CDC, 2000).

Na regressão logística as classes de referência para cada variável corresponderam às que se apresentaram, maioritariamente, como protectoras do insucesso na literatura científica, nomeadamente: o sexo feminino (Bashour e Mamaree, 2003; Soares *et al.*, 2006; Falzon *et al.*, 2005; Walley *et al.*, 2001); a classe etária dos 15-24 anos (Falzon *et al.*, 2005); os nativos (Helbling *et al.*, 2002; Faustini *et al.*, 2008; Chengsorn *et al.*, 2009); a profissão não corresponder às profissões identificadas no formulário, não ser recluso, não ser sem-abrigo e não viver em residências comunitárias (Antoine e Che, 2013); os resultados radiológicos *normal* (Bao *et al.*, 2007; Singla *et al.*, 2009; Duarte *et al.*, 2010); não apresentar co-infecção TB/VIH (Belayneh, Giday e Lemma, 2015); não ser diabético (Dooley *et al.*, 2009); não apresentar co-morbilidades associadas (Lee *et al.*, 2007); não ser dependente de drogas IV, álcool ou outras drogas (Deiss *et al.*, 2009); ser um caso de TB que nunca realizou ou realizou por um período inferior a um mês o tratamento quimioprolático (Duarte *et al.*, 2010).

A regressão logística binária permitiu observar de entre as variáveis em estudo as que revelaram associação com o insucesso, tendo o resultado sido consistente com estudos realizados em outros países. Assim, em Portugal Continental, o insucesso terapêutico apresentou associação com a quase totalidade dos diferentes factores de risco estudados, apresentados por ordem decrescente de OR: a **co-infecção TB/VIH** (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Chengsorn *et al.*, 2009; Nik Nor *et al.*, 2011; Garrido *et al.*, 2012; Belayneh, Giday e Lemma, 2015; Lackey *et al.*, 2015); a **dependência de drogas IV** (Diel e Niemann, 2003; Caylà *et al.*, 2009; Gelmanova *et al.*, 2007; Rodrigo *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015); o **estado de sem-abrigo** (Pablos-Méndez *et al.*, 1997; Borgdorff *et al.*, 2000; Farah *et al.*, 2005; Bumburidi *et al.*, 2006; Jakubowiak *et al.*, 2007); **trabalhadores de residências comunitárias** (Antoine e Che, 2013); com **idade ≥ 65 anos** (Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Choi *et al.*, 2014; Gadoev *et al.*, 2015); que **vivem em residência comunitária; dependência de outras drogas** (Diel e Niemann, 2003); os **reclusos** e os **trabalhadores de estabelecimentos prisionais** (Ferreira, Ferreira e Cravo-Roxo, 2015); os **retratamentos** (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Caylà *et al.*, 2009; Finlay *et al.*, 2012; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev *et al.*, 2015); a existência de **outras patologias** (Lee *et al.*, 2007; Moreno-Gómez *et al.*, 2014); do **sexo masculino** (Antoine e Che, 2013; Kulkarni *et al.*, 2013; Gadoev *et al.*, 2015); com **dependência alcoólica** (Burman *et al.*, 1997; Kliiman e Altraja, 2010; Orofino *et al.*, 2012) e a **casos que nasceram fora de Portugal** (Faustini *et al.*, 2008; Caylà *et al.*, 2009; Chengsorn *et al.*, 2009; Rodrigo *et al.*, 2012).

De salientar que esta análise importa numa perspectiva global, tendo identificado as variáveis que potencialmente apresentam associação, mas que tiveram de ser ponderadas após uma análise ajustada para o sexo e idade e posterior análise múltipla.

A título de exemplo, os estudos que identificaram os hábitos aditivos como associados ao insucesso revelam a conjugação de factores, isto é, quando existe relação esta ocorre em simultâneo para as drogas IV, dependência alcoólica e outras drogas (Diel e Niemann, 2003; Gelmanova *et al.*, 2007; Caylà *et al.*, 2009; Rodrigo *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015), ainda que com valores diferentes de OR. Tal também se verificou na presente investigação em que a associação com dependência de drogas IV (n=2733), apesar de ser menos prevalente na população em estudo quando comparado com a dependência alcoólica (n=4358), apresentou-se cerca de 2,5 vezes mais forte.

Neste estudo ser profissional do SNS e a presença de cavitações revelaram ser protectores do insucesso. O que, no segundo caso, não é corroborado por outros estudos, sendo inclusive, apontado como potenciador de transmissão da TB (American Thoracic Society, 2005) a par dos resultados desfavoráveis no seu tratamento (Bao *et al.*, 2007; Singla *et al.*, 2009). Por outro lado, a relação da profissão de saúde e resultados terapêuticos favoráveis foi corroborado por outros investigadores (Bumburidi *et al.*, 2006; Uchimura *et al.*, 2013). Estes resultados poderão mostrar a preocupação acrescida com determinados grupos por parte dos profissionais de saúde no contexto português, também revelado para os doentes com DM em que a diferença não se mostrou significativa à semelhança da investigação de Singla e colaboradores (2006).

Importa aprofundar os factores de sucesso nos profissionais de saúde doentes. Os seus testemunhos poderão melhorar a relação dos outros cuidadores profissionais de saúde e familiares para motivação e aumento na adesão aos tratamentos que se observam ser difíceis de levar a cabo pelas razões já amplamente discutidas.

Quando se realizou o ajustamento para potenciais variáveis de confundimento como o sexo e a idade, os resultados mantiveram-se praticamente inalterados, ainda que tenham sido potenciados os resultados para factores como a co-infecção TB/VIH, a utilização de drogas IV e a dependência de outras drogas, parecendo reforçar o seu potencial preditor.

No sentido de obter informação mais pormenorizada, evitando o confundimento de algumas variáveis que poderão causar ou prevenir o evento em estudo, foi realizada a análise estratificada por sexo, tipo de caso e relacionado com a infecção VIH, tendo-se observado alguma discriminação nos perfis de insucesso nos grupos estudados.

Ser profissional do SNS revelou-se protector do insucesso em ambos os sexos, o que corrobora o estudo de Uchimura e colaboradores (2013) em que os profissionais do sexo masculino e feminino revelaram as melhores taxas de sucesso terapêutico.

A **estratificação por sexo** revelou ainda, para a co-morbilidade DM, o seu efeito protector para o sexo masculino e, por outro lado, de risco para o sexo feminino. Tal facto poderá explicar o efeito na análise global, em que a DM é indicada como protectora, ainda que sem significado estatístico, uma vez que os doentes do sexo masculino correspondem ao grupo com maior frequência na população estudada (70,8%).

Como já apresentado o sexo feminino apresentou valores mais baixos de taxa de insucesso quando comparado com o masculino, facto que foi corroborado por outros estudos. Mas na estratificação foi interessante verificar, que o sexo feminino apresentou valores de probabilidade de risco mais elevados para determinados grupos, nomeadamente, mulheres sem-abrigo, que viviam em residência comunitária, as reclusas, as dependentes de drogas IV, de outras drogas ou do álcool. Também para as patologias associadas, o risco de insucesso em mulheres co-infectadas TB/VIH (OR=8,93; IC95%: 7,06-11,28) apresentou valores mais elevados do que para o sexo masculino.

Uchimura e colegas (2013), no Japão, observaram que casos de TBP do sexo feminino apresentaram proporções mais elevadas de abandono do tratamento do que o sexo masculino, na maioria dos grupos de risco, com excepção da co-infecção TB/VIH, o estado de sem-abrigo e casos de nacionalidade estrangeira, contrariando em parte os resultados obtidos. Já relativamente à taxa de mortalidade foi mais elevada para doentes do sexo masculino. Devendo, de qualquer forma, a comparabilidade dos resultados ter em conta que a magnitude e o contexto dos grupos de risco são diferentes de outros países de reduzida carga global de TB. Comparando com a realidade portuguesa, o Japão apresenta uma maior prevalência de casos de TB em idosos, ao contrário da realidade portuguesa, em que a maioria dos casos se concentra na faixa etária dos 15 aos 44 anos, por exemplo.

A **estratificação segundo o tipo de caso** revelou valores de insucesso mais elevados no grupo dos retratamentos, não sendo cumprida a meta da WHO de 85% para o sucesso terapêutico neste grupo, facto conhecido da literatura que aponta piores resultados entre os homens e os retratamentos (Ananthakrishnan *et al.*, 2013). Estes representam uma séria ameaça para o controlo da TB em muitos contextos, dado que os doentes que interrompem um primeiro ciclo de tratamento têm uma maior probabilidade de interromper um esquema de retratamento (Ottmani *et al.*, 2006).

Os valores de OR apresentaram três pontuais diferenças entre os dois perfis encontrados: para os casos novos, a existência de outra patologia (excluindo VIH e Diabetes, manteve-se como um factor significativo de insucesso; para os retratamentos a classe etária dos 25-44 anos e os imigrantes mantiveram-se factores de insucesso, enquanto a DM se revelou protectora neste grupo.

A **estratificação segundo o estado de co-infecção TB/VIH** permitiu observar para o grupo dos co-infectados TB/VIH uma atenuação da probabilidade dos outros factores além da infecção pelo VIH, estarem associados ao insucesso. Ainda assim,

verificou-se associação com os principais grupos de risco de abandono do tratamento: a dependência de drogas IV, os retratamentos, viver em residência comunitária, os sem-abrigo e a dependência de outras drogas (Caylà *et al.*, 2009; Caylà e Orcau, 2011).

No grupo sem co-infecção TB/VIH, que revelou uma percentagem de insucesso inferior ao grupo com infecção VIH, abaixo dos 10%, apresentou igualmente associação aos factores comportamentais como a dependência de drogas IV e dependência de outras drogas, ainda que a apresentação de outra patologia (excluindo VIH e Diabetes), se mostre também fortemente associado ao insucesso neste grupo, como resultados de outros investigadores (Lee *et al.*, 2007; Chiang *et al.*, 2009; Moreno-Gómez *et al.*, 2014; Gadoev *et al.*, 2015).

Poderia ainda ter sido realizada a análise estratificada por grupos etários, como observado por Gadoev e colegas (2015) que para os adolescentes (15-18 anos, classe não habitual) demonstraram ser um grupo de maior risco de *falha terapêutica* e a classe dos mais idosos que revelaram um risco mais elevado de *morte*.

2.4 Modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico

Foi possível desenvolver e validar um modelo preditivo de insucesso terapêutico para doentes com TBP em Portugal Continental. A sua representação gráfica, sob a forma de nomograma, pode ser facilmente utilizada no acompanhamento clínico e na decisão das estratégias concretas no sentido de modificar o curso de uma probabilidade elevada de insucesso terapêutico. Outros investigadores desenvolveram modelos para previsão de resultados terapêuticos em TB (Baussano *et al.*, 2008; Rodrigo *et al.*, 2012).

Do nosso conhecimento, não existia um modelo preditivo de insucesso terapêutico para doentes com TBP em Portugal Continental, tendo sido identificados como factores de risco independentemente associados a insucesso terapêutico (inclui os resultados terapêuticos de *interrompido* ou *abandono*, *insucesso*, *crónico*, *morte*, *transferência* ou *emigração*): **a co-infecção TB/VIH, a idade igual ou superior a 65 anos, o uso de drogas IV, outras patologias e os retratamentos.**

Outros autores identificaram esses mesmos factores. Em Portugal Continental, a **co-infecção TB/VIH** apresenta-se como o factor mais fortemente associado a resultados desfavoráveis no desfecho do tratamento. Resultados similares foram reportados por outros investigadores, nomeadamente, para a associação a maior probabilidade de morrer (El-Sony *et al.*, 2002; Gadoev *et al.*, 2015), quantificado em

25% de mortes extra em doentes infectados pelo VIH (WHO, 2009 e Mahajan, 2009 citados por Shaweno e Worku, 2012; Alobu *et al.*, 2014).

Adicionalmente à *morte* como único resultado terapêutico, a co-infecção TB/VIH associa-se ao resultado de *interrupção/abandono* do tratamento (Connolly, Davies e Wilkinson, 1999; Garrido *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015) ou ao conjunto de resultados como a *falha terapêutica*, *interrupção/abandono* e *morte* (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Chengsorn *et al.*, 2009; Nik Nor *et al.*, 2011; Belayneh, Giday e Lemma, 2015).

A associação da **idade igual ou superior a 65 anos** a resultados desfavoráveis de tratamento (como a *morte*, *falha terapêutica* e *interrupção/abandono*) foi igualmente observada por diversos investigadores em estudos em diferentes regiões (Anunnatsiri, Chetchotisakd, Wanke, 2005; Farah *et al.*, 2005; Chung, Chang, Yang, 2007; Vasankari *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008; Chiang *et al.*, 2009; Berhe, Enqueselassie e Aseffa, 2012; Choi *et al.*, 2014; Gadoev *et al.*, 2015).

Na presente investigação, se se analisar somente o resultado terapêutico de *morte*, observa-se a maior proporção (17,4%) para doentes com idade igual ou superior a 65 anos, o que pode estar relacionado com elevados níveis de co-morbilidades como a DM, hipertensão e doenças cardiovasculares, corroborando outros estudos (Bao *et al.*, 2007), que reforçam que a idade avançada, por si só, contribui para uma mortalidade mais elevada devido às morbilidades associadas.

No presente estudo, os idosos são a faixa etária com a menor proporção de doentes (2,0%) para a categoria de *abandono*. Outros investigadores associaram aos idosos um maior risco de *abandono* (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Antoine e Che, 2013; Abuaku *et al.*, 2010 citado por Alobu *et al.*, 2014), alegando também o aumento das co-morbilidades e estado físico geral debilitado.

Contrariamente a estes resultados, outros investigadores identificaram os mais idosos como factor protector da *interrupção* do tratamento (Garrido *et al.*, 2012), ou sem diferenças estatisticamente significativas entre grupos relativamente a resultados terapêuticos desfavoráveis (Kwon *et al.*, 2013).

Por outro lado, neste estudo, na classe etária dos 15 aos 44 anos, que contempla o maior número de casos (n=15020), observou-se uma taxa de *abandono* (6,6%) superior à da *morte* (3,9%). Resultados no mesmo sentido foram observados para os doentes dependentes de drogas IV (15,6% *abandono* versus 14,5% *morte*) e para os doentes com dependência alcoólica (8,6% *abandono* versus 6,7% *morte*) e de outras

drogas (13,3% *abandono versus* 9,6% *morte*). Tal é reconhecido na literatura como associado a grupos urbanos de risco (De Vries, 2014; Van Hest *et al.*, 2014).

Também a revisão de literatura elaborada por Deiss e colegas (2009), reforça o facto de em países desenvolvidos e em desenvolvimento os doentes dependentes de drogas funcionarem como sub-grupos da população, impulsionando a epidemia da TB em diferentes países, dadas as dificuldades demonstradas em completarem a avaliação médica, a maior demora na instituição do tratamento e a manutenção na adesão ao mesmo (Deiss *et al.*, 2009). Este resultado é consistente com o presente estudo, em que também o uso de drogas IV se apresentou fortemente associado a resultados de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental, assim como com outros autores (Diel e Niemann, 2003; Gelmanova *et al.*, 2007; Rodrigo *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015).

Hinkin e colegas (2007) analisaram a adesão ao tratamento em doentes infectados pelo VIH, e testados positivamente para o uso de drogas ilícitas, tendo os doentes VIH-positivos demonstrado significativamente piores resultados na adesão ao tratamento do que os VIH-negativos (63% *versus* 79%, respectivamente), e tendo a análise múltipla revelado que o uso de drogas se encontra associado a um risco quatro vezes superior de falha na adesão ao tratamento.

Os doentes TBP dependentes de drogas IV, e tendo em conta a relevância das duas epidemias (VIH e TB) que coexistem em muitos doentes, apresentam um risco acrescido, sendo fundamental o seu acompanhamento. Os possíveis mecanismos pelos quais a substância aditiva pode afectar o comportamento de adesão estão descritos e podem incluir deficiências cognitivas, comprometimento psicossocial e exacerbação da disfunção psiquiátrica (Chang *et al.*, 2002 e Volkow *et al.*, 2001 citados por Hinkin *et al.*, 2007).

Investigadores em Portugal reforçam a ligação entre a TB e a dependência de drogas, o que tem constituído dois dos principais desafios em Saúde Pública no país. Assim, existe uma necessidade de melhorar não só as taxas de detecção mas também de cura neste grupo. O envolvimento da comunidade com a criação de redes multi-institucionais, estratégia implementada pelos investigadores, revelou-se uma alternativa melhorando significativamente a adesão ao tratamento da TB activa neste grupo de risco (Duarte *et al.*, 2011).

Como em outros países, também em Portugal as outras drogas foram identificadas como determinantes comportamentais para a *interrupção ou abandono* do tratamento, nomeadamente, a dependência alcoólica que foi associada a

resultados terapêuticos de insucesso terapêutico na TB em diferentes estudos (Burman *et al.*, 1997; Diel e Niemann, 2003; Bumburidi *et al.*, 2006; Gelmanova *et al.*, 2007; Jakubowiak *et al.*, 2007; Kliiman e Altraja, 2010; Garrido *et al.*, 2012; Rodrigo *et al.*, 2012; Orofino *et al.*, 2012; Lackey *et al.*, 2015). Contrariamente, no nosso modelo, considerando o insucesso na totalidade das suas categorias, tal efeito não foi observado, apesar da sua identificação na análise bivariada (OR=1,69; IC95%: 1,53-1,86).

No presente estudo, também a existência de outras co-morbilidades (com excepção do VIH e Diabetes) mostrou ser um factor relacionado com o insucesso. De facto, outras co-morbilidades (Lee *et al.*, 2007; Moreno-Gómez *et al.*, 2014) são reconhecidas como associadas a resultados de insucesso na TB, nomeadamente, a anemia, a dispneia, a doença coronária crónica (Kwon *et al.*, 2014), a insuficiência renal (Oursler *et al.*, 2002; Chiang *et al.*, 2009), outras doenças infecciosas (Chiang *et al.*, 2009), a imunossupressão (Vasankari *et al.*, 2007) e as neoplasias (Chiang *et al.*, 2009; Kwon *et al.*, 2014).

Outro importante factor é a **história de tratamento anterior**. Alguns estudos sugerem que o tratamento prévio apresenta-se fortemente associado ao insucesso, pois estes doentes requerem tratamentos mais longos e no mínimo cinco medicamentos de primeira-linha (WHO, 2003; Ottmani *et al.*, 2006; Rusen, 2009), o que se mostrou consistente com os resultados da presente investigação e corroborado ainda por diversos outros estudos (Santha *et al.*, 2002; Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Kliiman e Altraja 2010; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Finlay *et al.*, 2012; Garrido *et al.*, 2012; Rodrigo *et al.*, 2012; Antoine e Che, 2013; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev *et al.*, 2015).

Ao contrário do que se verificou relativamente a outros investigadores, o **sexo masculino** não foi identificado no modelo múltiplo, o que parece indiciar que em Portugal Continental, este factor dilui-se perante o peso de outros que constituirão uma verdadeira preocupação para o gestor do programa. Este facto foi corroborado pela análise ajustada ao sexo e idade que mostrou um aumento do peso na associação ao insucesso de alguns grupos de risco (co-infecção TB/VIH, dependentes de drogas IV e de outras drogas).

De igual modo, a **DM** não foi identificada como factor de risco de tratamento no modelo final. Múltiplos estudos indicam que doentes com DM apresentam um risco três vezes superior de desenvolver a doença (Jeon e Murray, 2008), bem como de apresentar resultados desfavoráveis no tratamento da TB. Baker e colegas (2011),

numa revisão sistemática de 33 estudos observacionais analisaram a associação da DM com a *falha terapêutica* e *morte* durante o tratamento da TB (RR=1,69; IC95%: 1,36-2,12). O estudo sinaliza para o aumento da atenção durante o tratamento de doentes com DM, que poderá incluir testes de diagnóstico da doença, melhorar o controlo da glicemia bem como a monitorização clínica e terapêutica. Os autores alertam, no entanto, para o facto de futuros estudos terem de ser desenhados de forma a minimizar os potenciais vieses decorrentes de factores de confundimento como a idade e o VIH.

Na presente investigação, a idade e o VIH poderão ter essa relação de confundimento e interferir no resultado obtido. Importa, no entanto, ressaltar dados do Observatório Nacional da Diabetes que reportam 84,2% de taxa de cobertura da vigilância médica das pessoas com diabetes (com duas ou mais consultas registadas) que utilizaram em 2014 a Rede de Cuidados de Saúde Primários do SNS de Portugal Continental (Observatório Nacional da Diabetes, 2014), revelando um cuidado especial no acompanhamento e monitorização neste grupo de risco e que poderá contribuir para a DM constituir um factor protector relativo ao tratamento da TB no contexto português.

Por outro lado, o esforço de diagnóstico precoce é traduzido na estratégia de detecção escolhida (mais activa ou passiva) e só aparentemente é independente da "cura precoce", ou tratamento com sucesso, dos detectados, o outro pilar do controlo. Assim, se considerarmos que alguns factores de insucesso terapêutico também o são de infecção ou de desenvolvimento da doença susceptível de ser detectada, temos que valorizar a possibilidade de a probabilidade de detecção estar influenciada por esses factores. Por exemplo, a DM, o VIH e o desfavorecimento social podem estar associados a maior esforço de detecção de TB; logo a população de notificados pode ter maior probabilidade global de insucesso por ter uma sobre-representação de doentes com esses factores. A questão é particularmente importante quando as características da detecção variam no tempo ou no espaço, fazendo da análise do sucesso um verdadeiro e complexo desafio, resultante de uma fusão difícil de interpretar.

A elevada taxa de insucesso terapêutico identificado nos diferentes grupos problemáticos, não atingindo em praticamente todos eles, a meta preconizada pela WHO de 85% de sucesso, bem como o papel determinante que esses factores mostram no insucesso, justificam a implementação de estratégias de intervenção adequadas aos resultados identificados no presente estudo.

2.5 Determinação da necessidade de modelos preditivos de insucesso com diferenciação geográfica

É conhecida a heterogeneidade da incidência da TB em Portugal Continental, com concentração dos casos nas grandes cidades (De Vries, 2014) decorrente da aglomeração dos factores potenciadores da doença nestes locais (Couceiro, Santana, e Nunes, 2011; Areias, Briz e Nunes, 2015), sendo igualmente reconhecida a associação do insucesso a estes grupos de risco.

Neste sentido, desde o esboço do presente estudo foi previsto determinar a necessidade de modelos preditivos de insucesso terapêutico com diferenciação geográfica, para melhor alocação de recursos e delineamento de estratégias direccionadas.

Os resultados da caracterização inicial do insucesso vieram confirmar a heterogeneidade da taxa de insucesso na sua distribuição geográfica ao nível dos distritos de Portugal Continental e deste modo foram realizadas duas abordagens para validar estatisticamente esta hipótese.

A primeira recorreu ao estudo dos *clusters* com recurso aos dados do SVIG-TB, a segunda, com o estudo ecológico, a dados da população de Portugal Continental, ambas ao nível do município.

2.5.1 *Clusters* espaço-temporais de casos de insucesso em doentes com tuberculose pulmonar

Do nosso conhecimento o estudo dos *clusters* espaço-temporais não é ainda utilizado na rotina da vigilância da TB em Portugal, e globalmente é escassa a informação sobre o efeito de determinantes espaciais nos resultados do tratamento da TB.

Quanto aos resultados espaciais de insucesso mostrados pelo presente estudo, salienta-se da análise puramente espacial do insucesso terapêutico a definição de quatro *clusters* regionalmente diferenciados, correspondendo a 15 municípios em quatro anos do período em estudo (2001: Valongo, Paredes, Maia, Gondomar, Porto; 2002: Oeiras, Amadora, Lisboa, Cascais; 2004: Lisboa; 2008: Alcochete, Moita, Palmela, Barreiro, Benavente, Montijo, Lisboa), com riscos de insucesso significativamente superiores aos demais municípios. Os *clusters* identificados apresentaram entre 1,83 a 2,29 vezes maior probabilidade de insucesso e centraram-se em municípios das regiões de Lisboa e Porto, principais centros urbanos de

Portugal Continental, consistente com resultados de outros estudos (Chan-Yeung *et al.*, 2005; Álvarez-Hernández *et al.*, 2010).

Quanto à análise espaço-temporal em 2000-2011 permitiu identificar dois municípios na totalidade do período em estudo (grandes centros urbanos) e 16 municípios no período de 2000-2003 (sul de Portugal Continental). Tendo o estudo para o resultado terapêutico *interrupção ou abandono* em casos novos de TBP em Portugal Continental, também identificado o sul de Portugal (Algarve), na totalidade do período em estudo 2000 a 2013. Esta localidade sendo uma região turística recebe pessoas de outras partes do país e de outros países de forma sazonal, o que poderá, em parte, explicar esse resultado (Nunes *et al.*, 2016 *submetido*).

Estes resultados não surpreendem na medida em que Portugal, ainda que tenha sido quase sempre considerado um dos países de mais elevada incidência da União Europeia, apresenta, para o período estudado, um quadro estabilizado de endemia moderada a baixa¹⁰. Revela ainda um perfil da TB associada aos grandes centros urbanos, apresentando valores mais elevados de incidência para as regiões de Lisboa e Porto e respectiva concentração nos grupos de risco e por outro lado, favoravelmente, perto da eliminação na restante parte da população (Areias, Briz e Nunes, 2015; Nunes e Taylor, 2016).

Com base nestes resultados foram gerados modelos explicativos de insucesso geograficamente adaptados: *Lisboa e Porto versus restantes municípios*, dado que o *cluster* do sul neste estudo foi identificado apenas numa parte do período em estudo. O modelo *de Lisboa e Porto* evidenciou as variáveis explicativas de insucesso terapêutico consistentes com os grandes centros urbanos, como a co-infecção TB/VIH, o estado de sem-abrigo, o uso de drogas IV, a dependência alcoólica, a idade igual ou superior a 65 anos e a existência de outras patologias (Van Hest *et al.*, 2013, 2014), sendo ainda interessante de notificar a DM como factor protector (contrário à maioria dos estudos).

Nos restantes municípios, foram igualmente identificadas a co-infecção TB/VIH, o uso de drogas IV e a idade igual ou superior a 65 anos que parecem explicar o insucesso em Portugal Continental. Mas ao contrário do modelo anterior, foram ainda identificados significativamente: os retratamentos, viver em residência comunitária, o sexo masculino e os imigrantes, ainda que não ultrapassando o valor de OR de 2.

¹⁰ Evidenciado pelo padrão da distribuição dos casos por sexo e idade típico das situações de endemia, nomeadamente, incidência mais elevada em adultos jovens, com predomínio do sexo masculino (70,8%), naturalmente, acompanhada de valores baixos da idade mediana ao diagnóstico de 41 anos (Briz *et al.*, 2009).

Estes factores foram identificados em outros estudos como já foi referido anteriormente (Santha *et al.*, 2002; Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005; Kliiman e Altraja 2010; Caylà e Orcau, 2011; Berhe, Enquselassie e Aseffa, 2012; Finlay *et al.*, 2012; Garrido *et al.*, 2012; Rodrigo *et al.*, 2012; Antoine e Che, 2013; Peltzer e Louw, 2014; Gadoev *et al.*, 2015). A *performance* destes dois modelos foi avaliada, com resultados de mau ajustamento de modelos ($p < 0,05$, teste de *Hosmer e Lemeshow*), mantendo-se o valor do modelo *Global* anteriormente referido.

A detecção de *clusters* de insucesso terapêutico na TB constituiu uma ferramenta útil para a identificação de zonas de elevado risco, e consequente apoio na decisão das autoridades de Saúde Pública relativamente às intervenções. Esta metodologia poderá ser utilizada nos sistemas de vigilância nacionais de forma contínua para detecção de áreas de risco de TB (Touray *et al.*, 2010) ou para vigilância dos factores de risco para a doença, sua detecção e tratamento.

2.5.2 Relação do insucesso terapêutico com a distribuição dos factores de risco na população

Como apresentado, diversos investigadores recorreram ao estudo ecológico para analisar a relação da TB e/ou seus determinantes e os factores de risco na população (Ploubidis *et al.*, 2012; Braga, Conceição e Trajman, 2013; Ferraz e Valente, 2014; Huyen *et al.*, 2016).

A presente investigação recorreu ao estudo ecológico para caracterizar a relação do insucesso e os factores de risco na população, que implicasse um modelo com referência geográfica. Para tal, recorreu a diferentes análises, não tendo verificado uma forte consistência entre os resultados obtidos em cada uma delas.

A correlação e regressão linear simples permitiram identificar correlações positivas entre o insucesso e três indicadores (moderada: *proporção de população residente sem abrigo*; fraca: *VIH-positivos e os alojamentos sobrelotados*). A regressão linear múltipla identificou um modelo final incluindo o *índice de envelhecimento*, a *proporção de população residente de nacionalidade estrangeira* e a *proporção de viúvos/divorciados*, mas que explicavam, conjuntamente, apenas 8,4% da variância do insucesso, valor bastante fraco. De facto, a forte associação ao nível individual, mostrada no presente estudo e nos diversos outros estudos já mencionados, não apresentaram uma directa ligação ao nível aglomerado, tendo em conta a unidade geográfica escolhida (município).

Os resultados obtidos devem ser analisados tendo em conta o facto de nos estudos ecológicos, como já referido, sendo a unidade de análise a população e não o indivíduo, as medidas usadas representam características de grupos populacionais (Morgenstern, 2008). Neste sentido, a relação entre o factor de exposição e o evento, quando identificada, pode não ocorrer ao nível do indivíduo. É conhecida por falácia ou viés ecológico, correspondendo à constatação de que a associação entre uma exposição e um evento ao nível da população não permite afirmar que a exposição está mais presente naqueles que adquirem a doença (Last, 2001) ou fenómeno em estudo.

O *clustering* espacial permitiu identificar para cada indicador os municípios em risco acrescido. O município de Lagoa foi identificado em seis indicadores, Lisboa em cinco e Porto em quatro. Muitos dos demais municípios também se encontravam bastante expostos, o que demonstrou pouca especificidade na relação. O insucesso foi modelado segundo a nova variável gerada “*número de factores de risco considerados críticos*”, o que revelou um incremento de 6,24 vezes do risco de insucesso terapêutico pelo aumento de um factor de risco em cada município. Mas dado que a análise desta relação foi pouco aprofundada, este resultado implicará um estudo futuro de forma a aumentar a segurança das conclusões a retirar.

Adicionalmente, a possível presença de colinearidade, que implica uma grande dificuldade em separar, estatisticamente, os efeitos específicos de certas variáveis, como os factores sócio-demográficos e ambientais, que tendem a estar mais fortemente correlacionados entre si do que em análises de base individual (Morgenstern, 2008). Este fenómeno parece estar presente neste estudo, pois os indicadores da população que se mostraram associados estatisticamente ao insucesso, foram igualmente os que na correlação mostraram uma associação significativa entre si. Igualmente verificado para os indicadores identificados na regressão linear múltipla.

Os resultados ecológicos indiciaram igualmente os municípios de Lisboa e Porto como indicativos de um modelo geograficamente referido, que apresentou um ajustamento mais fraco e nesse sentido foi considerado o modelo global anteriormente apresentado. Ainda assim, os resultados alcançados neste segundo sub-estudo, permitiram explorar a relação entre o insucesso terapêutico e os nove indicadores na população estudados, devendo haver prudência nas conclusões a retirar dadas as limitações referidas.

Esta vertente exploratória auxiliou na identificação de factores que devem ter uma investigação mais pormenorizada através de estudos com maior capacidade analítica (como os estudos de coortes ou de caso-controlo desenvolvidos ao nível individual), bem como perspectivar as dimensões das variáveis a aprofundar em investigações futuras, que poderão estar relacionadas com outros factores individuais ou ainda com os serviços.

Considerando o principal objectivo do presente estudo, designadamente a criação de um modelo preditivo de insucesso terapêutico para um país de moderada a baixa incidência, importa ainda discutir a epidemiologia da TB nestes países.

De facto, as regiões de baixa a moderada incidência apresentam o desafio da TB re-emergente em sub-grupos específicos da população. Nos países da União Europeia, existe uma concentração da doença nas grandes cidades, maioritariamente devido à amplificação dos conhecidos factores de risco da TB no contexto urbano: (i) a sobrelotação, (ii) a co-infecção TB/VIH, (iii) os imigrantes de países de elevada incidência, (iv) os sem-abrigo, (v) os reclusos, (vi) os dependentes de drogas e ainda (vii) o reduzido suporte social (Caylà e Orcau, 2011; De Vries, 2014).

Representam grupos de difícil alcance, apresentando uma maior dificuldade de prevenção e controlo da doença, por, entre outros factores, o diagnóstico da doença ser tardio e apresentarem uma fraca adesão ao tratamento (Baussano *et al.*, 2008; Van Hest *et al.*, 2014).

Na presente investigação e na literatura consultada, verificou-se que os grupos de risco social apresentam uma forte ligação com resultados insatisfatórios no tratamento (Anunnatsiri *et al.*, 2005). Neste sentido, é especialmente relevante a implementação de medidas para a redução do insucesso, com enfoque ao nível individual mas também na gestão do programa. A magnitude desta problemática levou à publicação de uma declaração de consenso para a União Europeia, que incluiu as principais recomendações para os programas de controlo da TB nas grandes cidades (Van Hest *et al.*, 2014). Sistematizam-se, assim, diferentes recomendações relevantes no pilar do tratamento, tanto para o doente como para o programa:

- A complementaridade com os sistemas de apoio social aos grupos de risco, tais como, alojamento para pessoas sem-abrigo e uma apertada coordenação entre os programas implementados nas prisões e os programas na cidade (Van Hest *et al.*, 2014);

- Aumentar a acessibilidade aos serviços e/ou estabelecer parcerias com outros prestadores de cuidados de saúde relevantes no seio dos grupos de alto risco de TB, de forma a apoiar a continuidade do tratamento (Van Hest *et al.*, 2014);

- A identificação de doentes que poderão beneficiar da TOD, nomeadamente, doentes com factores de risco para a não adesão, como parte de um plano de cuidados centrado no doente. Por exemplo, a inclusão da TOD nos programas de substituição de metadona para toxicodependentes (Caylà e Orcau, 2011);

- Oferta de incentivos e recurso a moderna tecnologia de informação para melhorar a adesão ao tratamento (Van Hest *et al.*, 2014);

- Consciencialização dos benefícios individuais e para a Saúde Pública da conclusão do tratamento, tanto para doentes como familiares, em resultado da educação/formação recebida em unidades de saúde ou através de campanhas dos meios de comunicação (Akhtar *et al.*, 2011);

- Prioridade na ligação entre a vigilância, controlo e investigação operacional de forma a facilitar a coordenação entre os diferentes profissionais de saúde (e.g., médicos, epidemiologistas, microbiologistas, serviços sociais) envolvidos no controlo da TB (Caylà e Orcau, 2011);

- Apoio da legislação da Comunidade Europeia, permitindo que os migrantes sem documentos possam completar o tratamento da TB no país em que sejam diagnosticados (Van Hest *et al.*, 2014);

- Melhoria dos indicadores do programa por avaliação contínua dos esforços de detecção, capacidade de diagnóstico laboratorial e a adesão aos regimes de tratamento (Bumburidi *et al.*, 2006);

- O uso sustentado do regime de tratamento mais curto, pelo seu efeito protector do abandono em países de baixo rendimento (Alobu *et al.*, 2014);

- A implementação da TOD de forma universal e sistemática provou ser uma intervenção de eficácia comprovada para conseguir a adesão ao tratamento (Jasmer *et al.*, 2004; Rodrigo *et al.*, 2012); sendo que o direccionamento da TOD aos doentes dos grupos de risco identificados localmente, em vez da sua expansão a todos grupos, poderá ter maior impacte; com informações pormenorizadas sobre a doença e o tratamento, devendo ser adequada ao nível de educação da população (Balasubramanian, Oommen, Samuel, 2000; Bloss *et al.*, 2012; Garrido *et al.*, 2012);

- A abordagem integrada da TOD com outros programas de sensibilização (como a cessação tabágica) poderá potenciar o efeito favorável da supervisão do tratamento (Awaisu *et al.*, 2011);

- Monitorização contínua dos resultados terapêuticos, de forma a identificar grupos onde seja necessário melhorar medidas de vigilância e controlo da TB (e.g., pessoas nascidas no estrangeiro, que vivem em alojamentos sobrelotados no início do tratamento, doentes com história de tratamento anterior) (Diel e Niemann, 2003; Berhe, Enquesselassie e Aseffa, 2012; Antoine e Che, 2013);

- Reforçar a vigilância de falhas no tratamento entre países vizinhos com a coordenação e gestão dos casos de TB, dado que a migração entre países continua a aumentar (Gadoev *et al.*, 2015);

- O desenvolvimento de ferramentas capazes de avaliar a probabilidade individual de sucesso do tratamento é fundamental, possibilitando adaptar a estratégia de acompanhamento de acordo com as características do doente e otimizar o investimento em recursos de cuidados de saúde e apoios sócio-económicos (Baussano *et al.*, 2008);

- A conexão entre a base de vigilância da TB e outras bases de dados (e.g., SICO, VIH) de interesse poderá melhorar a estimativa dos diferentes resultados terapêuticos e melhorar o direccionamento de estratégias (Faustini *et al.*, 2008);

- Existência de um programa de controlo da TB coordenado com vigilância activa de casos, cuidados e tratamento adequados, com a atenção focada em doentes que apresentam os factores identificados como de alto risco para a *interrupção* do tratamento ou outros resultados desfavoráveis (Anunnatsiri, Chetchotisakd e Wanke, 2005).

Ao finalizar este capítulo, importa, ressaltar que os resultados do presente estudo apontam para a existência de um Programa Nacional coordenado, com vigilância activa dos casos e tratamento efectivo. Reforça-se, no entanto, a necessidade de focar a atenção em doentes com os factores de risco de insucesso terapêutico identificados (Anunnatsiri *et al.*, 2005; Van Hest *et al.*, 2014), aumentando os estudos da *Urban TB*, TB associada aos grandes centros urbanos (De Vries, 2014) e em grupos de alto risco, que são os grandes desafios a empreender para o controlo da TB em países de baixa incidência, como Portugal.

Importa ainda a realização de uma avaliação epidemiológica anual dos Programas Nacionais de TB de forma a identificar falhas nos serviços e na monitorização de dados, tendo em conta alguns indicadores como: a incidência da TB, a demora no diagnóstico, a cobertura do rastreio de contactos, e claro os resultados terapêuticos (Caylà e Orcau, 2011).

CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES

CAPÍTULO VI – CONCLUSÕES

Em países de baixa incidência como Portugal, a TB continua a constituir um problema grave de Saúde Pública em sub-grupos populacionais específicos associados aos grandes centros urbanos. Explorar melhor os contornos do sucesso/insucesso terapêutico, um dos pilares do controlo da doença, constitui um verdadeiro progresso para os programas nacionais.

O estudo agora realizado permitiu caracterizar o sucesso terapêutico globalmente e o insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental e identificar os seus principais factores de risco, melhorando assim substancialmente a base de conhecimento epidemiológico que proporciona suporte aos vários decisores.

Evidenciou ganhos de *o que fazer e como fazer*, tendo sido possível concluir, de acordo com os objectivos traçados, que:

- **A taxa combinada de sucesso terapêutico em doentes com TBP, a partir de estudos ad-hoc identificados na literatura científica**, correspondeu a 78,9% (IC95%: 76,3%-81,3%) globalmente e a 80,9% (IC95%: 78,1%-83,5%) quando apenas foram incluídos estudos com casos novos de TBP.

- **Os determinantes de insucesso terapêutico em doentes com TBP identificados na literatura científica** foram reconhecidamente sobreponíveis aos factores já tradicionalmente relacionados com a doença em todas as expressões desta e classificáveis em quatro grupos decorrentes da sua natureza. Destacaram-se assim, de entre os factores sociodemográficos, o sexo masculino e os mais idosos; nos factores comportamentais, a dependência de drogas IV, do álcool e outras drogas; nos factores relacionados com a doença, a co-infecção TB/VIH e outras co-morbilidades; e nos factores relacionados com o tratamento, a história de tratamento anterior e o tipo de esquema terapêutico instituído. O tratamento supervisionado destacou-se como factor promotor do seu sucesso.

- **As taxas de insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental, segundo os anos de notificação, os distritos, os municípios e seus potenciais determinantes** foram estudadas. O resultado global de insucesso terapêutico foi de 11,8%, tendo a análise por ano de notificação evidenciado valores de insucesso muito próximos entre si, situados entre 14,8% (valor mais elevado, ano de 2010) e 9,8% (valor mais baixo, ano de 2008).

A manutenção dos valores nesta ordem de grandeza, consistentemente superior à Meta da WHO de 85% para o sucesso terapêutico) ao longo do tempo terá

contribuído decididamente para a comprovada sustentação da regular tendência decrescente da taxa de incidência em Portugal Continental. As taxas mais elevadas de insucesso terapêutico foram observadas nos casos de TBP residentes nos distritos de Lisboa (13,4%) e Porto (12,0%).

A análise segundo os potenciais determinantes mostrou valores mais elevados de insucesso terapêutico em casos de TBP:

- (i) com idade igual ou superior a 65 anos (19,7%);
- (ii) do sexo masculino (13,3%);
- (iii) de nacionalidade estrangeira (13,3%);
- (iv) em trabalhadores em residências comunitárias (25,5%) e em prisões (20,7%), sendo os trabalhadores do SNS (5,5%) os que apresentam o valor mais baixo de insucesso;
- (v) em casos dependentes de álcool (15,6%), de drogas IV (30,4%) ou de outras drogas (23,2%);
- (vi) em reclusos (24,8%), sem-abrigo (33,6%) ou que viviam em residências comunitárias (27,8%);
- (vii) com patologias relacionadas com o pulmão (23,9%) ou com co-infecção TB/VIH (29,7%), tendo-se verificado para os doentes diabéticos um valor mais baixo (10,9%), porém a diferença não se mostrou significativa;
- (viii) e em retratamentos (19,1%), ou que no decurso do tratamento revelaram toxicidade relevante aos fármacos por (17,3%).

- Na análise estatística não ajustada da **relação entre o insucesso terapêutico e os factores sociodemográficos, comportamentais, relacionados com a doença e com o tratamento e por outros estratos (sexo, tipo de caso e co-infecção TB/VIH)** foi possível observar que o insucesso terapêutico em doentes com TBP em Portugal Continental se associa inequivocamente ao sexo masculino, à idade superior a 65 anos, ao nascimento fora de Portugal, ao trabalho em residência comunitária ou prisional, à co-infecção TB/VIH e a outras co-morbilidades (com excepção da DM), à dependência de drogas IV, de álcool e de outras drogas, à reclusão, à situação de sem-abrigo, a residência comunitária, a retratamentos e à reacção relevante à toxicidade dos fármacos.

Ajustando a análise ao sexo e à idade, verificou-se que o insucesso era marcadamente maior na co-infecção TB/VIH, na utilização de drogas IV e na dependência de outras drogas.

Estratificando por sexo, ser profissional do SNS revelou-se protector do insucesso em ambos os sexos; a DM revelou-se protectora no sexo masculino e de

risco no sexo feminino; no sexo feminino, verificou-se um risco maior em sem-abrigo, nos dependentes de drogas IV, que viviam em residência comunitária, em reclusas ou em dependentes de outras drogas ou do álcool.

Estratificando por tipo de caso, nos casos novos a existência de outra patologia revelou-se um factor significativo de insucesso, sendo que nos retratamentos a DM foi protectora.

Estratificando por co-infecção TB/VIH, observou-se uma atenuação, no grupo dos co-infectados, da probabilidade dos outros factores estarem associados ao insucesso; nos não co-infectados TB/VIH, a concomitância com outra patologia aumentou a probabilidade de insucesso, enquanto os factores comportamentais reduziram o seu peso.

É possível que a discriminação positiva de alguns grupos de doentes inicialmente identificados com risco acrescido, para acompanhamento selectivo pelos profissionais de saúde, explique que a maior intensidade dos riscos de insucesso encontrados represente, contudo, já alguma mitigação dos riscos originais; e que explique a aparência protectora da DM e menos agressiva de outros determinantes em co-infectados TB/VIH.

- A análise espaço-temporal permitiu a **identificação de clusters espaço-temporais de casos de insucesso em doentes com TBP, de forma a determinar a necessidade de modelos preditivos de insucesso com diferenciação geográfica**. Foram identificados os *clusters* singulares de Lisboa e Porto de 2000 a 2011, e no período de 2000 a 2003, um terceiro *cluster* de 16 municípios, que incluiu Albufeira, Silves, Loulé, Lagoa, Faro, Portimão, São Brás de Alportel, Monchique, Olhão, Almodôvar, Lagos, Tavira, Aljezur, Ourique, Vila do Bispo, Alcoutim. Ficou assim patente a necessidade de ensaiar adiante a adaptação geográfica dos modelos preditivos. Viriam a ser gerados o de “Lisboa e Porto” e o de “restantes municípios”, justificando o enfoque no perfil dos casos de TBP nos municípios com maior número de casos. Face aos piores resultados obtidos na caracterização da *performance* desses modelos, manteve-se o valor e interesse do modelo global, inicialmente construído.

- **Ao nível ecológico, apurou-se se o insucesso terapêutico está directamente relacionado com a distribuição dos factores de risco na população**. Assim, na análise estatística não paramétrica, sobre os dados de 2011, foram identificados cinco indicadores com associação estatisticamente significativa com o

insucesso terapêutico, mas apenas a *proporção de população residente sem abrigo* evidenciou uma correlação positiva moderada.

Na regressão linear, o *índice de envelhecimento*, a *proporção de população residente de nacionalidade estrangeira* e a *proporção de viúvos/divorciados* explicaram, conjuntamente, só 8,4% da variância do insucesso.

Observou-se ainda que os municípios de Lisboa e Porto também figuravam como áreas expostas a um número mais elevado de factores de risco contextuais, mas muitos dos demais municípios também se encontravam bastante expostos, o que revelou pouca especificidade nesta relação.

A regressão logística binária, utilizando um novo indicador criado, *número de factores de risco por município*, permitiu identificar que o aumento em um factor de risco em cada município parece acompanhar-se do incremento do risco de insucesso terapêutico em 6,24 vezes (IC95%: 2,98-13,08). Há necessidade de aprofundar esta relação, sendo recomendado prudência na robustez desta conclusão.

Assim, numa perspectiva puramente ecológica de análise, o insucesso terapêutico em Portugal Continental não será relacionável com os factores da população numa análise ao nível do município segundo os indicadores disponíveis no ano em estudo. Não é, assim, de esperar, na perspectiva do administrador de saúde, que a distribuição ecológica destes determinantes seja útil para predizer a distribuição geográfica do insucesso. O que não interfere no interesse do modelo preditivo global desenvolvido ao nível individual e apresentado de seguida, pois não está sujeito às vicissitudes das análises ecológicas.

- O **modelo preditivo de risco de insucesso terapêutico** desenvolvido e validado de acordo com os pressupostos e limitações apresentadas, revelou excelentes características de *performance*. Identificou com bastante segurança, os seguintes **preditores de insucesso** terapêutico: a co-infecção TB/VIH (OR=4,93; IC95%: 3,50-6,96), a idade igual ou superior a 65 anos (OR=4,37; IC95%: 2,64-7,22), o uso de drogas IV (OR=2,29; IC95%: 1,50-3,50), outras patologias (excluindo VIH e Diabetes, OR=2,09; IC95%: 1,63-2,68) e os retratamentos (OR=1,44; IC95%: 1,06-1,95). Considerando ainda a possibilidade da co-exposição aos diferentes factores identificados, mesmo os que não se revelaram significativos no modelo final, um doente nessas circunstâncias apresentará elevada probabilidade de insucesso, o que deverá condicionar a decisão para seguimento diferenciado desde o início do tratamento. Assim, o modelo a que se chegou foi ainda traduzido para a forma e a funcionalidade de *nomograma* (rever Figura n.º 13, pág. 133), o que permite a sua

utilização na consulta de diagnóstico ou de estabelecimento da terapêutica, com bastante facilidade e sem necessidade de recursos sofisticados, apesar de a concomitância de várias exposições acarretar complexidade acrescida ao modelo.

Por fim, uma descoberta relevante, mas a explorar melhor posteriormente, está relacionada com o peso do número de óbitos sem especificação de causa (e que poderá incluir, sem se saber em que medida, a causa "TBP"), e que competiu com o número de abandonos do tratamento, na dimensão dos numeradores das taxas de insucesso terapêutico calculadas, numa quantidade considerável de municípios. Esta situação, que resulta do modo como é convencionada a definição da taxa, confere-lhe inespecificidade, e portanto confundimento com diversas consequências possíveis: (i) inflação artificial, e mal quantificável, da aparência do insucesso (variável no tempo e no espaço) - o desempenho real do programa, no pilar do tratamento, será bastante melhor e menos variável do que se pensa; (ii) a taxa reflectirá outras exposições e outras doenças não identificadas, nomeadamente, relacionadas com a idade da população; (iii) as associações aparentes do insucesso com os determinantes estudados (ou a ausência dessas evidências) sofrem a influência dos factores não conhecidos e que explicam a mortalidade por outras causas.

Em suma, o estudo desenvolvido revela, para Portugal Continental, êxito num dos pilares de controlo da TB, o sucesso no tratamento, com cumprimento da meta estabelecida pela WHO (tratamento completado em pelo menos 85% dos casos infecciosos). Tal é evidenciado a jusante, no impacte populacional deste, pelo declínio sustentado da incidência, pela elevada proporção de casos incidentes no total de casos de TBP notificados (88,5%, sendo os restantes, retratamentos), pela taxa de resistência aos antibióticos, que se mantém reduzida, e pelo facto de os piores resultados terapêuticos se concentrarem em grupos particulares de doentes, expostos a factores de insucesso conhecidos, quase sempre pouco numerosos.

No entanto, e contrariamente ao observado para a taxa de incidência da TB em Portugal Continental nas últimas décadas, não é ainda observada uma desejável tendência decrescente do insucesso. Tal estagnação nos valores de insucesso terapêutico, bem como a heterogeneidade da taxa nos grandes centros urbanos e em determinados sub-grupos da população revelam a necessidade de uma aposta forte do Programa Nacional para contrariar estes resultados.

É possível ainda concluir que os resultados de insucesso terapêutico estudados (conforme convencionado pelas autoridades) podem constituir reais barreiras ao controlo da TBP essencialmente nos grupos expostos aos determinantes identificados.

Estes, apesar de serem em menor proporção comparativamente aos restantes casos de TBP, têm uma probabilidade de insucesso, nos diferentes factores identificados, entre 1,44 a 4,93 vezes superior ao da restante população em estudo.

Em consequência, intervenções que incluam um cuidado especial com doentes co-infectados TB/VIH ou com outras co-morbididades, dependentes de drogas IV, idosos ou com história de tratamento anterior poderão ajudar a reduzir, por exemplo, as taxas de *abandono* (pelo seu carácter prevenível) e *morte* em Portugal Continental e em contextos similares.

Tal implicará uma abordagem, de investigação e de intervenção, por resultado terapêutico, de forma a aumentar a especificidade dos factores de risco respeitantes a cada um destes e daí tirar maior proveito.

De facto, num país de baixa incidência, mas com uma dinâmica ainda de endemia, como Portugal, não será de descartar a probabilidade de ocorrência de surtos nos grupos de risco, frequentemente associados aos grandes centros urbanos, pelo que o diagnóstico da infecção latente por *Mycobacterium tuberculosis* e o tratamento preventivo tornam-se mais importantes, implicando que o sistema de saúde esteja dotado de recursos para tal.

A forte associação entre a TB e o VIH levou, a partir do final do ano 2012, à importante interligação da gestão do programa Nacional para a TB com o programa prioritário *Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA*, possibilitando assim uma maior coordenação, no que diz respeito a profilaxia, diagnóstico e tratamento. Ainda assim, poderá ser perspectivada a implementação de outros projectos específicos para este grupo que promova a adesão ao tratamento e que possibilite ainda a intervenção em determinantes comportamentais como os hábitos aditivos como *SCIDOTS Project* apresentado por Awaisu e colegas (2011).

Finalmente é esperado que o conhecimento gerado pelo presente estudo possa ser utilizado pelos gestores do Programa Nacional para a TB e no seguimento dos doentes de TBP em Portugal Continental.

CAPÍTULO VII – PERSPECTIVAS FUTURAS

CAPÍTULO VII – PERSPECTIVAS FUTURAS

Os resultados da presente investigação produziram ganhos de conhecimento quanto à TBP em Portugal Continental, passíveis de contribuir para promover a qualidade do controlo da doença.

Persistem, no entanto, lacunas de investigação e há aperfeiçoamentos a realizar nesta área. Importa, assim, destacar as consequências mais relevantes para a decisão dos ganhos obtidos. Sendo imprescindível reflectir sobre tudo isto em termos de recomendações de linhas para futura investigação, ou para melhor implementação do Programa Nacional. Sistematizam-se as seguintes:

Recomendações para a investigação

1. Realizar uma revisão sistemática de literatura dos factores de risco, limitando ao estudo de cada uma das categorias de resultado terapêutico, e dessa forma aumentar a especificidade dos resultados, com vista à definição de estratégias próprias.
2. Realizar análises que diferenciem o insucesso segundo as suas categorias, aprofundando o estudo no contexto Português nas que se apresentaram mais prevalentes, nomeadamente, o *abandono* e a *morte*.
3. Estudar os factores associados ao insucesso por *morte* no decurso do tratamento da TBP, focando-se na causa de morte, a fim de permitir resultados com maior especificidade e uma intervenção mais concreta nos factores identificados que possam ser modificáveis.
4. Complementar o presente estudo, com uma abordagem longitudinal prospectiva, com amostras de casos de TBP aleatórias e de dimensões adequadas, a partir dos ficheiros clínicos dos centros de diagnóstico pneumológico, que permita a inclusão de outros determinantes e controlar interferências de outras variáveis relacionados com o tratamento e serviços de saúde (e.g., regime terapêutico, TOD, especialidade da instituição e do médico responsáveis pelo tratamento, localização do centro de tratamento), mas também individuais, nomeadamente, de factores sócio-demográficos (e.g., tipo de residência, estado civil, nível de escolaridade e rendimento económico) que não foram estudadas. Particular interesse pode ser observado, aprofundando a investigação nos grandes centros urbanos, Lisboa e Porto, pela maior

incidência, concentração de casos e piores resultados observados para o insucesso.

5. Estudar os efeitos da exposição combinada de diferentes factores nos grupos tradicionais de risco de adoecer, com dois ou mais factores de risco para que a intervenção se aplique o mais próximo do doente *real*, constituindo um importante passo para melhor implementação do modelo preditivo.
6. Determinar os factores de sucesso nos profissionais de saúde, importante grupo de exposição com efeito protector do insucesso terapêutico, e tradução desses resultados de modo a potenciarem acções de intervenção no Programa Nacional.
7. Realizar um estudo ecológico especificando para um determinado resultado terapêutico, *interrupção* ou *morte por TB*, e incluindo um número mais abrangente de variáveis relacionadas com o tratamento e os serviços de saúde e a sua relação com os grupos de risco identificados.
8. Dar continuidade à investigação no insucesso e seus factores de risco, identificando grupos atendendo ao tempo e espaço, e desta forma permitir o direccionamento de profissionais, recursos e esforços que sendo limitados devem ser alocados tendo em conta a melhor evidência.

Recomendações para a gestão do Programa Nacional para a Tuberculose

Segundo Lienhardt e Cobelens (2011) a investigação tem como objectivo melhorar o desempenho e os resultados do programa, por avaliação de deficiências e identificação de causas que são passíveis de melhoria usando intervenções técnicas ou de gestão.

Apesar da generalizabilidade limitada, a experiência metodológica aqui relatada e discutida com pormenor, pode ser relevante para outros países. E a publicação dos resultados é útil também por fornecer exemplos, podendo ser de elevado interesse a replicação do próprio percurso de investigação e os métodos utilizados, conforme aqui descritos. Apresentam-se as principais recomendações para optimização do Programa Nacional, adaptáveis a outros programas de controlo da TB:

1. Aplicação da metodologia a grupos específicos, municípios ou realidades em outros países com perfis de endemia similar, ainda que com a respectiva adaptação dos resultados em função das variáveis em estudo.
2. A forma de apresentação do modelo preditivo em nomograma, também em países de baixo rendimento económico, poderá ser uma importante

ferramenta, dada a sua fácil, prática e não complicada utilização na consulta de diagnóstico, para decisão de um acompanhamento diferenciado desde o início do tratamento.

3. Aplicação contínua da metodologia de detecção de *clusters* de risco na vigilância da TB e do insucesso terapêutico em Portugal, complementando as análises já realizadas e permitindo ser mais um indicador na decisão do gestor do Programa para a alocação de recursos.
4. Implementação de projectos de promoção da adesão nos grupos identificados, de forma combinada com outros de intervenção em hábitos aditivos (e.g., *SCIDOTS Project de Awaisu et al.*, 2011).
5. Validação do sistema de vigilância do SVIG-TB, correspondendo a um dos parâmetros preconizado pela WHO nos recentemente publicados *Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems* (2014). Pode-se aumentar ainda mais a segurança dos sistemas de vigilância nacionais, bem como identificar possíveis falhas que devam ser melhoradas com vista à garantia da qualidade da vigilância da TB, desejável nos sistemas de vigilância ao nível global, bem como o valor das respectivas bases de dados para investigações *ad hoc*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGUIAR, P.; NUNES, B. - Odds ratio: reflexão sobre a validade de uma medida de referência em epidemiologia. **Acta Medica Portuguesa**. 26:5 (2013) 505-510.
- AIT-KHALED, N.; ENARSON, D. A. - **Tuberculosis**. Geneva: World Health Organization, 2005.
- AKHTAR, S. *et al.* - Cohort analysis of directly observed treatment outcomes for tuberculosis patients in urban Pakistan. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 15:1 (2011) 90-96.
- ALISJAHBANA, B. *et al.* - The effect of type 2 diabetes mellitus on the presentation and treatment response of pulmonary tuberculosis. **Clinical Infectious Diseases**. 45:4 (2007) 428-435. doi: 10.1086/519841.
- ALLEN, M. - Fatores e escalas de prognóstico. [Em linha]. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Cirurgia, 2013. [Consult. 21 Abr. 2015]. Disponível em <http://www.spcir.com/menu-implicacoes-patologia-prognostico/menu-fatores-escalas-prognostico.html>.
- ALOBU, I. *et al.* - Risk factors of treatment default and death among tuberculosis patients in a resource-limited setting. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**. (2014) 977-984. doi: 10.1016/S1995-7645(14)60172-3.
- ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, G. *et al.* - An analysis of spatial and socio-economic determinants of tuberculosis in Hermosillo, Mexico, 2000-2006. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 14:6 (2010) 708-713.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - American Thoracic Society. Centers for Disease Control and Prevention. Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 172:9 (2005) 1169-1227. doi: 10.1164/rccm.2508001.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 161:4 (2000) 1376-1395. doi: 10.1164/ajrccm.161.4.16141.
- ANANTHAKRISHNAN, R. *et al.* - The profile and treatment outcomes of the older (aged 60 years and above) tuberculosis patients in Tamilnadu, South India. **PLoS ONE**. 8:7 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0067288.
- ANTOINE, D.; CHE, D. - Treatment outcome monitoring of pulmonary tuberculosis cases notified in France in 2009. **Eurosurveillance**. 18:12 (2013) pii: 20434.

- ANUNNATSIRI, S.; CHETCHOTISAKD, P.; WANKE, C. - Factors associated with treatment outcomes in pulmonary tuberculosis in northeastern Thailand. **The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**. 36:2 (2005) 324-330.
- ANUWATNONTHAKATE, A. *et al.* - Directly observed therapy and improved tuberculosis treatment outcomes in Thailand. **PLoS ONE**. 3:8 (2008). doi: 10.1371/journal.pone.0003089.
- AREIAS, C.; BRIZ, T.; NUNES, C. - Pulmonary tuberculosis space–time clustering and spatial variation in temporal trends in Portugal, 2000–2010: an updated analysis. **Epidemiology and Infection**. 143:15 (2015) 3211-3219. doi: 10.1017/S0950268815001089.
- ARMSTRONG, R.; WATERS, E.; DOYLE, J. - Chapter 21: reviews in health promotion and public health. In: HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S., ed. lit. - **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.1 (updated September 2008)** [Em linha]. London : The Cochrane Collaboration, 2008. Disponível em <http://www.cochrane.org/resources/handbook>.
- AWAISU, A. *et al.* - The SCIDOTS project: evidence of benefits of an integrated tobacco cessation intervention in tuberculosis care on treatment outcomes. **Substance Abuse Treatment, Prevention and Policy**. 6:26 (2011). doi: 10.1186/1747-597X-6-26.
- BAKER, M. *et al.* - The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: A systematic review. **BMC Medicine**. 9:81 (2011). doi: 10.1186/1741-7015-9-81.
- BALASUBRAMANIAN, V. N.; OOMMEN, K.; SAMUEL, R. - DOT or not? : direct observation of anti-tuberculosis treatment and patient outcomes, Kerala State, India. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 4:5 (2000) 409-413.
- BAO, Q. S.; DU, Y.; LU, C. - Treatment outcome of new pulmonary tuberculosis in Guangzhou, China 1993-2002: a register-based cohort study. **BMC Public Health**. 7:344 (2007). doi: 10.1186/1471-2458-7-344.
- BASHOUR, H.; MAMAREE, F. - Gender differences and tuberculosis in the Syrian Arab Republic: patients' attitudes, compliance and outcomes. **Eastern Mediterranean Health Journal**. 9:4 (2003) 757-768.
- BAUSSANO, I. *et al.* - Predicting tuberculosis treatment outcome in a low-incidence area. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 12:12 (2008) 1441-1448.
- BELAYNEH, M.; GIDAY, K.; LEMMA, H. - Treatment outcome of human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infected patients in public hospitals of eastern and southern zone of Tigray region, Ethiopia. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. 19:1 (2015) 47-51. doi: 10.1016/j.bjid.2014.09.002.

- BENENSON, A. S. - **Control of Communicable Diseases Manual**. 16th ed. Washington: American Public Health Association, 1995. ISBN 978-0875532288.
- BENTO, J. *et al.* - Métodos de diagnóstico em tuberculose. **Acta Médica Portuguesa**. 24:1 (2011) 145-154.
- BERHE, G.; ENQUSELASSIE, F.; ASEFFA, A. - Treatment outcome of smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Tigray Region, Northern Ethiopia. **BMC Public Health**. 12:537 (2012). doi: 10.1186/1471-2458-12-537.
- BLOSS, E. *et al.* - Increasing directly observed therapy related to improved tuberculosis treatment outcomes in Taiwan. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 16:4 (2012) 462-467. doi: 10.5588/ijtld.11.0121.
- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTROM, T. - Basic epidemiology. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2006. ISBN 9788572888394.
- BORENSTEIN, M. *et al.* - Fixed-effect versus random-effects models. In: BORENSTEIN, M. *et al.* **Introduction to meta-analysis**. Chichester, UK: John Wiley e Sons, 2009. ISBN 9780470057247. p. 77-86.
- BORENSTEIN, M. *et al.* - A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. **Research Synthesis Methods**. 1:2 (2010) 97-111. doi: 10.1002/jrsm.12.
- BORGDORFF, M. W. *et al.* - Defaulting from tuberculosis treatment in the Netherlands: rates, risk factors and trend in the period 1993–1997. **European Respiratory Journal**. 16:2 (2000) 209. doi: 10.1034/j.1399-3003.2000.16b05.x.
- BRAGA, J. U.; CONCEIÇÃO, D. A.; TRAJMAN, A. - Factors associated with the rapid implementation process of the fixed-dose combination RHZE tuberculosis regimen in Brazil: an ecological study. **BMC Public Health**. 13:321 (2013). doi: 10.1186/1471-2458-13-321.
- BRIZ, T. *et al.* - O controlo da tuberculose em Portugal: uma apreciação crítica epidemiológica global. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 27:1 (2009) 19-54.
- BROEKMANS, J. F. *et al.* - European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. **European Respiratory Journal**. 19:4 (2002) 765-775. doi: 10.1183/09031936.02.00261402.
- BUMBURIDI, E. *et al.* - Progress toward tuberculosis control and determinants of treatment outcomes-Kazakhstan, 2000-2002. **MMWR**. 55:Suppl (2006) 11-16.
- BURMAN, W. J. *et al.* - Noncompliance with directly observed therapy for tuberculosis: epidemiology and effect on the outcome of treatment. **Chest**. 111:5 (1997) 1168-1173.

- CARAMONA, M. *et al.* - Prontuário terapêutico. 11^a ed. Lisboa : INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP. Ministério de Saúde, 2012. ISBN 978-989-8369-11-6.
- CAVALLAZZI, R. *et al.* - Predicting mycobacterium tuberculosis in patients with community-acquired pneumonia. **European Respiratory Journal**. 43:1 (2014) 178-184. doi: 10.1183/09031936.00017813.
- CAYLÀ, J. A.; ORCAU, A. - Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. **BMC Medicine**. 9:127 (2011). doi: 10.1186/1741-7015-9-127.
- CAYLÀ, J. *et al.* - Current status of treatment completion and fatality among tuberculosis patients in Spain. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 8:4 (2004) 458-464.
- CAYLÀ, J. *et al.* - Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. **Respiratory Research**. 10:121 (2009). doi: 10.1186/1465-9921-10-121.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - Questions and answers about TB. [Em linha]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2012a. [Consult. 27 dez. 2014]. Disponível em http://www.cdc.gov/tb/publications/faqs/ga_introduction.htm#Intro1.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC) - Principles of Epidemiology in Public Health practice: an introduction to applied epidemiology and biostatistics. 3rd ed. [Em linha]. Atlanta : Centers for Disease Control and Prevention, 2012b. [Consult. 24 jul. 2011]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/opphss/csels/dsepd/ss1978/ss1978.pdf>.
- CHAN-YEUNG M. *et al.* - Socio-demographic and geographic indicators and distribution of tuberculosis in Hong Kong: a spatial analysis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 9:12 (2005) 1320-1326.
- CHANDRA, S. *et al.* - A cohort study for derivation and validation of a clinical prediction scale for hospital-onset Clostridium difficile infection. **The Canadian Journal of Gastroenterology**. 26:12 (2012) 885-888.
- CHANG, K. C.; LEUNG, C. C.; TAM, C. M. - Risk factors for defaulting from anti-tuberculosis treatment under directly observed treatment in Hong Kong. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 8:12 (2004) 1492-1498.
- CHENGSORN, N. *et al.* - Tuberculosis services and treatment outcomes in private and public health care facilities in Thailand, 2004-2006. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 13:7 (2009) 888-894.
- CHIANG, C. Y. *et al.* - Tuberculosis outcomes in Taipei: factors associated with treatment interruption for 2 months and death. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 13:1 (2009) 105-111.

- CHOI, H. *et al.* - Predictors of pulmonary tuberculosis treatment outcomes in South Korea: a prospective cohort study, 2005-2012. **BMC Infectious Diseases**. 14:360 (2014). doi: 10.1186/1471-2334-14-360.
- CHUNG, W.; CHANG, Y.; YANG, M. - Factors influencing the successful treatment of infectious pulmonary tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 11:1 (2007) 59-64.
- CONNOLLY, C.; DAVIES, G. R.; WILKINSON, D. - Who fails to complete tuberculosis treatment? Temporal trends and risk factors for treatment interruption in a community-based directly observed therapy programme in a rural district of South Africa. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 3:12 (1999) 1081-1087.
- COUCEIRO, L.; SANTANA, P.; NUNES, C. - Pulmonary tuberculosis and risk factors in Portugal: A spatial analysis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 15:11 (2011) 1445-1454.
- DE VRIES, G. *et al.* - Epidemiology of tuberculosis in big cities of the European union and European economic area countries. **Eurosurveillance**. 19:9 (2014). doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20726
- DEISS, R. G.; RODWELL, T. C.; GARFEIN, R. S. - Tuberculosis and drug use : review and update. **Clinical Infectious Diseases**. 48:1 (2009) 545-550. doi: 10.1086/594126.
- DICKEY A. D. - Introduction to predictive modeling with examples. Statistics and Data Analysis. In Proceedings of SAS Global Forum 2012. Raleigh: North Carolina State University, 2012. Disponível em: <http://support.sas.com/resources/papers/proceedings12/337-2012.pdf>.
- DIEL, R.; NIEMANN, S. - Outcome of tuberculosis treatment in Hamburg: a survey, 1997-2001. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 7:2 (2003) 124-131.
- DIJK, W. D. *et al.* - Multidimensional prognostic indices for use in COPD patient care. A systematic review. **Respiratory Research**. 12:151 (2011). doi: 10.1186/1465-9921-12-151.
- DOOLEY, K. E. *et al.* - Impact of Diabetes Mellitus on Treatment Outcomes of Patients with Active Tuberculosis. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**. 80:4 (2009) 634-639.
- DOWDY, D.; CHAISSON, R. - The persistence of tuberculosis in the age of DOTS: reassessing the effect of case detection. **Bulletin of the World Health Organization**. 87:4 (2009) 296-304.
- DUARTE, R. *et al.* - Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. **Revista Portuguesa de Pneumologia**. 16:4 (2010) 559-572.

- DUARTE, R. *et al.* - Involving community partners in the management of tuberculosis among drug users. **Public Health**. 125:1 (2011) 60-62.
- DUARTE, R. *et al.* - Improving tuberculosis contact tracing: the role of evaluations in the home and workplace. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 16:1 (2012) 55-59.
- DYE, C. - Global epidemiology of tuberculosis. **The Lancet**. 367: (2006) 940-942. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68384-0.
- EL-SONY, A. I. *et al.* - Treatment results of DOTS in 1797 sudanese tuberculosis patients with or without HIV co-infection. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 6: 12 (2002) 1058-1066.
- ESPINAL, M.; FRIEDEN, T. - What are the causes of drug-resistant tuberculosis? In: FRIEDEN, T., ed. lit. - **Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. ISBN 92-4-154603-4. p. 207-208.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL/WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE - Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2015. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2015. ISBN 978- 92-9193-624-3.
- FALZON, D. *et al.* - Exploring the determinants of treatment success for tuberculosis cases in Europe. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 9:11 (2005) 1224-1229.
- FARAH, M. G. *et al.* - Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. **BMC Public Health**. 5:14 (2005). doi: 10.1186/1471-2458-5-14.
- FAURHOLT-JEPSEN, D. *et al.* - The role of diabetes co-morbidity for tuberculosis treatment outcomes: a prospective cohort study from Mwanza, Tanzania. **BMC Infectious Diseases**. 12:165 (2012). doi: 10.1186/1471-2334-12-165.
- FAUSTINI, A.; HALL, A. J.; PERUCCI, C. A. - Tuberculosis treatment outcomes in Europe: a systematic review. **European Respiratory Journal**. 26:3 (2005) 503-510. doi: 10.1183/09031936.05.00103504.
- FAUSTINI, A. *et al.* - Treatment outcomes and relapses of pulmonary tuberculosis in Lazio, Italy, 1999-2001: a six-year follow-up study. **International Journal of Infectious Diseases**. 12: (2008) 611-621. doi: 10.1016/j.ijid.2007.12.012.
- FERRAZ, A. F.; VALENTE, J. G. - Epidemiological aspects of pulmonary tuberculosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. **Brazilian Journal of Epidemiology**. 17:1 (2014) 255-266. doi: 10.1590/1415-790X201400010020ENG.

- FERREIRA, P. G.; FERREIRA, A. J.; CRAVO-ROXO, P. - Constrangimentos ao controlo da tuberculose no sistema prisional. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 33:1 (2015) 71-83. doi: 10.1016/j.rpsp.2014.11.003.
- FIELDER, J. F. *et al.* - A high tuberculosis case-fatality rate in a setting of effective tuberculosis control: Implications for acceptable treatment success rates. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 6:12 (2002) 1114-1117.
- FINLAY, A. *et al.* - Patient and provider level risk factors associated with default from tuberculosis treatment, South Africa, 2002: a case-control study. **BMC Public Health**. 12:56 (2012). doi: 10.1186/1471-2458-12-56.
- FLORKOWSKI, C. M. - Sensitivity, specificity, receiver-operating characteristic (roc) curves and likelihood ratios: communicating the performance of diagnostic tests. **The Clinical Biochemical Reviews**. 29 : Suppl 1 (2008) S83-S85.
- FOGEL, N. - Tuberculosis: A disease without boundaries. **Tuberculosis**. 95:5 (2015) 527-531.
- FREIRE, D. N.; BONAMETTI, A. M.; MATSUO, T. - Diagnóstico precoce e progressão da tuberculose em contatos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**. 16:3 (2007) 155-163.
- FRIEDEN, T. - Toman's tuberculosis case detection, treatment, and monitoring: questions and answers. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. ISBN 92-4-154603-4.
- FRIEDEN, T. R.; DRIVER, C. R. - Tuberculosis control: past 10 years and future progress. **Tuberculosis**. 83: (2003) 82-85. doi: 10.1016/S1472-9792(02)00060-4.
- GADOEV, J. *et al.* - Factors associated with unfavorable treatment outcomes in new and previously treated TB patients in Uzbekistan: a five year countrywide study. **PLoS ONE**. 10:6 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0128907.
- GARRIDO, M. *et al.* - Factors associated with tuberculosis treatment default in an endemic area of the Brazilian Amazon: a case control-study. **PLoS ONE**. 7:6 (2012). doi: 10.1371/journal.pone.0039134.
- GELMANOVA, I. Y. *et al.* - Barriers to successful tuberculosis treatment in Tomsk, Russian Federation: non-adherence, default and the acquisition of multidrug resistance. **Bulletin of the World Health Organization**. 85:9 (2007) 703-711. doi: 10.2471/BLT.06.038331.
- GETAHUN, H. *et al.* - HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response. **Clinical Infectious Diseases**. 50:Suppl 3 (2010) S201-S207. doi: 10.1086/651492.

- GOMES, C. - As 17 recomendações para a gestão da tuberculose multirresistente. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde. Ministério da Saúde, 2011. ISBN DGS/PNT/CRNMR/2011.002.
- GOMEZ-BARROSO, D. *et al.* - Spatio-temporal analysis of tuberculosis in Spain, 2008-2010. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 17:6 (2013) 745-751. doi: 10.5588/ijtld.12.0702.
- HAIDICH, A. B. - Meta-analysis in medical research. **Hippokratia**. 14:Suppl 1 (2010) 29-37.
- HARRIES, A. - What are the current recommendations for standard regimens? In: FRIEDEN, T., ed. lit. - **Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. ISBN 92-4-154603-4. p. 124-127.
- HARRIES, A. D. *et al.* - HIV and tuberculosis: science and implementation to turn the tide and reduce deaths. **Journal of the International AIDS Society**. 15:2 (2012). doi: 10.7448/IAS.15.2.17396.
- HELBLING, P. *et al.* - Outcome of treatment of pulmonary tuberculosis in Switzerland in 1996. **Swiss Medical Weekly**. 132: (2002) 517-522.
- HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. - **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0**. London: The Cochrane Collaboration, 2011. ISBN 9780470057964.
- HILL, P. C. *et al.* - Risk factors for defaulting from tuberculosis treatment: a prospective cohort study of 301 cases in the Gambia. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 9:12 (2005) 1349-1354.
- HINKIN, C. H. *et al.* - Drug use and medication adherence among HIV-1 infected individuals. **AIDS and Behaviour**. 11:2 (2007) 185-194.
- HORNICK, D. B. - Tuberculosis. In: Em WALLACE, R.B.; KOHATSU, N.; LAST, J. M., ed. lit. - **Maxey-Rosenau-Last public health and preventive medicine**. 15th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2008. ISBN 9780071593182. p. 248-257.
- HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S.; STURDIVANT, R. X. - Applied logistic regression. 3rd ed. New York: John Wiley and Sons, 2013. ISBN 978-0-470-58247-3.
- HUYEN, T. T. T. *et al.* - Collaborative activities and treatment outcomes in patients with HIV-associated tuberculosis in Viet Nam. **Public Health Action**. 6:1 (2016) 8-14. doi: 10.5588/pha.16.0011.
- IADEMARCO, M.; REICHLER, M. - What is the role of host factors in the pathogenesis, prevention, and treatment of tuberculosis? In: FRIEDEN, T., ed. lit. - **Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring**. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. ISBN 9241546034. p. 106-108.

- IASONOS, A. *et al.* - How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. **Journal of Clinical Oncology**. 26:8 (2008) 1364-1370.
- IFEBUNANDU, N. A.; UKWAJA, K. N.; OBI, S. N. - Treatment outcome of HIV-associated tuberculosis in a resource-poor setting. **Tropical Doctor**. 42:74 (2012). doi: 10.1258/td.2011.110421.
- JACOB, J. T.; MEHTA, A. K.; LEONARD, M. K. - Acute forms of tuberculosis in adults. **The American Journal of Medicine**. 122: (2009) 12-17. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.09.018.
- JAKUBOWIAK, W. M. *et al.* - Risk factors associated with default among new pulmonary TB patients and social support in six Russian regions. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 11:1 (2007) 46-53.
- JASMER, R. M. *et al.* - Tuberculosis treatment outcomes - Directly observed therapy compared with self-administered therapy. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**. 170 : (2004) 561-566. doi: 10.1164/rccm.200401-095OC.
- JEON, C. Y.; MURRAY, M. B. - Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: A systematic review of 13 observational studies. **PLoS Medicine**. 5:7 (2008) 1091-1101. doi: 10.1371/journal.pmed.0050152.
- JINDANI, A.; NUNN, A. J.; ENARSON, D. A. - Two 8-month regimens of chemotherapy for treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis: international multicentre randomised trial. **The Lancet**. 364: (2004) 1244-1251. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17141-9.
- KANUNGO, S. *et al.* - Role of sociodemographic factors in tuberculosis treatment outcome: A prospective study in Aligarh, Uttar Pradesh. **Annals of Tropical Medicine and Public Health**. 8:3 (2015) 55-59.
- KARANIKOLOS, M. *et al.* - Financial crisis, austerity, and health in Europe. **The Lancet**. 381:9874 (2013) 1323-1331. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60102-6.
- KARUMBI, J.; GARNER, P. - Directly observed therapy for treating tuberculosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 29:5 (2015). doi: 10.1002/14651858.CD003343.pub4.
- KLIIMAN, K.; ALTRAJA, A. - Predictors and mortality associated with treatment default in pulmonary tuberculosis. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 14:4 (2010) 454-463.
- KRAPP, F. *et al.* - Bodyweight gain to predict treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis in Peru. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 12:10 (2008) 1153-1159.

- KULKARNI, P. *et al.* - Non-adherence of new pulmonary tuberculosis patients to anti-tuberculosis treatment. **Annals of Medical and Health Sciences Research**. 3:1 (2013) 67-74. doi: 10.4103/2141-9248.109507.
- KULLDORFF, M. - A spatial scan statistic. **Communications in Statistics: theory and methods**. 26:6 (1997) 1481-1496.
- KULLDORFF, M. - SaTScan™ user guide for version 9.3. [Em linha]. Boston: Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, 2014. [Consult. 30 Abr. 2014]. Disponível em http://www.satscan.org/cgi-bin/satscan/register.pl/SaTScan_Users_Guide.pdf?todo=process_userguide_download.
- KWON, Y. S. *et al.* - Clinical characteristics and treatment outcomes of tuberculosis in the elderly: a case control study. **BMC Infectious Diseases**. 13:121 (2013). doi: 10.1186/1471-2334-13-121.
- LACKEY, B. *et al.* - Patient characteristics associated with tuberculosis treatment default: a cohort study in a high-incidence area of Lima, Peru. **PLoS ONE**. 10:6 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0128541.
- LAST, J. M. - A dictionary of epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- LAW, M. *et al.* - Guidelines for critical review form—quantitative studies. [Em linha]. Hamilton, Canada: McMaster University, 2003. [Consult. 17 jan. 2012]. Disponível em <http://fhs.mcmaster.ca/rehab/ebp/pdf/quanguidelines.pdf>.
- LAWN, S. D.; ZUMLA, A. I. - Tuberculosis. **Lancet**. 378: (2011) 57-72.
- LEE, J. J. *et al.* - Treatment outcome of pulmonary tuberculosis in eastern Taiwan - Experience at a medical center. **Journal of the Formosan Medical Association**. 106:1 (2007) 25-30.
- LIENHARDT, C.; COBELENS, F. - Operational research for improved tuberculosis control : the scope, the needs and the way forward. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 15:1 (2011) 6-13.
- LÖNNROTH, K. *et al.* - Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. **BMC Public Health**. 8:289 (2008). doi: 10.1186/1471-2458-8-289.
- MAMMEN, M. P. *et al.* - Spatial and temporal clustering of dengue virus transmission in Thai villages. **PLoS Medicine**. 5:11 (2008) 1605-1616. doi: 10.1371/journal.pmed.0050205.
- MARÔCO, J. - Análise estatística com o SPSS statistics. 5ª ed. Pero Pinheiro: Report Number, 2011. ISBN 9789899676329.

- MARTÍNEZ, D. *et al.* - Clinical prediction rule for stratifying risk of pulmonary multidrug-resistant tuberculosis. **PLoS ONE**. 5 : 8 (2010). doi: 10.1371/journal.pone.0012082.
- MATEUS-SOLARTE, J. C.; CARVAJAL-BARONA, R. - Factors predictive of adherence to tuberculosis treatment, Valle del Cauca, Colombia. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 12:5 (2008) 520-526.
- MELIKER, J. R.; SLOAN, C. D. - Spatio-temporal epidemiology: principles and opportunities. **Spatial and Spatio-temporal Epidemiology**. 2:1 (2011). doi: 10.1016/j.sste.2010.10.001.
- MENDES, I. P. - Sucesso terapêutico no controlo da tuberculose em Portugal: determinantes do resultado de tratamento e sua capacidade preditiva. [Em linha]. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública. Universidade Nova de Lisboa, 2010. Dissertação de Mestrado. [Consult. 17 jan. 2012]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10362/5627>.
- MISHRA, P. *et al.* - Socio-economic status and adherence to tuberculosis treatment: a case-control study in a district of Nepal. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 9:10 (2005) 1134-1139.
- MORAGA, P.; KULLDORFF, M. - Detection of spatial variations in temporal trends with a quadratic function. **Statistical Methods in Medical Research**. (2013). doi: 10.1177/0962280213485312.
- MORENO-GOMEZ, M. *et al.* - Seguimiento prospectivo de los resultados del tratamiento antituberculoso. **Revista Espanola de Quimioterapia**. 27:4 (2014) 244-251.
- MORENS, D. M.; FOLKERS, G. K.; FAUCI, A. S. - The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. **Nature**. 430:6996 (2004) 242-249. doi: 10.1038/nature02759.
- MORGENSTERN, H. - Ecologic studies. In: ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S.; LASH, T. L., ed. lit. - Modern epidemiology. 3rd ed. Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins, 2008. ISBN 9781451190052. p. 512-531.
- MUKHERJEE, A. *et al.* - Gender differences in notification rates, clinical forms and treatment outcome of tuberculosis patients under the RNTCP. **Lung India**. 29:2 (2012) 120-122. doi: 10.4103/0970-2113.95302.
- NARASIMHAN, P. *et al.* - Risk factors for tuberculosis. **Pulmonary Medicine**. 2013: (2013). doi: 10.1155/2013/828939.
- NEWELL, J. N. *et al.* - Family-member DOTS and community DOTS for tuberculosis control in Nepal: cluster-randomized controlled trial. **The Lancet**. 367: (2006) 903-909. doi: 10.1016/S0140-6736(06)68380-3.

- NIK NOR RONAIDI, N. M. *et al.* - Factors associated with unsuccessful treatment outcome of pulmonary tuberculosis in Kota Bharu, Kelantan. **Malaysian Journal of Public Health Medicine**. 11:1 (2011) 6-15.
- NOAH, N. - Controlling Communicable Disease. Berkshire, England: Open University Press, 2006. ISBN 978-0335218448.
- NUNES, C. - Tuberculosis incidence in Portugal: spatiotemporal clustering. **International Journal of Health Geographics**. 6:30 (2007). doi: 10.1186/1476-072X-6-30.
- NUNES, C. - Epidemiologia espacial, estudos ecológicos e falácia ecológica: um contributo. In: MINISTÉRIO DA SAÚDE. MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR, ed. lit. - A Nova Saúde Pública: a saúde pública da era do conhecimento. Lisboa : Gradiva, 2011. p. 96-101.
- NUNES, C. *et al.* - A dimensão espaço-temporal em saúde pública : da descrição clássica à análise de clustering. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 26:1 (2008) 5-14.
- NUNES, C.; TAYLOR, B. M. - Modelling the time to detection of urban tuberculosis in two big cities in Portugal: a spatial survival analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 20:9 (2016) 1219-1225.
- NYASULU, P. *et al.* - Determinants of pulmonary tuberculosis among inmates at Mangaung Maximum Correctional Facility in Bloemfontein, South Africa. **Tuberculosis Research and Treatment**. 2015: (2015). doi: 10.1155/2015/752709.
- OBSERVATÓRIO NACIONAL DA DIABETES - Diabetes: factos e números: o ano de 2014: relatório anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Observatório Nacional da Diabetes, 2014. ISBN 978-989-96663-2-0.
- ODOI, A. *et al.* - Investigation of clusters of giardiasis using GIS and a spatial scan statistic. **International Journal of Health Geographics**. 3:11 (2004). doi: 10.1186/1476-072X-3-11.
- ONOZUKA, D.; HAGIHARA, A. - Geographic prediction of tuberculosis clusters in Fukuoka, Japan, using the space-time scan statistic. **BMC Infectious Diseases**. 7:26 (2007). doi: 10.1186/1471-2334-7-26.
- ORMEROD, L. P.; HORSFIELD, N.; GREEN, R. M. - Tuberculosis treatment outcome monitoring: Blackburn 1988-2000. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 6:8 (2002) 662-665.
- OROFINO, R. *et al.* - Predictors of tuberculosis treatment outcomes. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. 38:1 (2012) 88-97.

- OTTMANI, S. E. *et al.* - Results of cohort analysis by category of tuberculosis retreatment cases in Morocco from 1996 to 2003. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 10:12 (2006) 1367-1372.
- OURSLEER, K. K. *et al.* - Survival of patients with pulmonary tuberculosis: clinical and molecular epidemiologic factors. **Clinical Infectious Diseases**. 34:6 (2002) 752-759. doi: 10.1086/338784.
- PABLOS-MÉNDEZ, A. *et al.* - Nonadherence in tuberculosis treatment: Predictors and consequences in New York City. **The American Journal of Medicine**. 102:2 (1997) 164-170.
- PARWATI, I. *et al.* - Mycobacterium tuberculosis Beijing genotype is an independent risk factor for tuberculosis treatment failure in Indonesia. **The Journal of Infectious Diseases**. 201:4 (2010) 553-557. doi: 10.1086/650311.
- PELTZER, K.; LOUW, J. S. - Prevalence and associated factors of tuberculosis treatment outcome among hazardous or harmful alcohol users in public primary health care in South Africa. **African Health Sciences**. 14:1 (2014) 157-166.
- PESTANA, M. H.; GAGEIRO, J. N. - Análise de dados para ciências sociais: a complementaridade do SPSS. 5ª ed. Lisboa: Edições Sílabo, 2008. ISBN: 9726184983.
- PLOUBIDIS, G. B. *et al.* - Social determinants of tuberculosis in Europe: A prospective ecological study. **European Respiratory Journal**. 40:4 (2012) 925-930. doi: 10.1183/09031936.00184011.
- POCOCK, S. J. *et al.* - A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomized controlled trials. **BMJ**. 323: (2001). doi: 10.1136/bmj.323.7304.75.
- POCOCK, S. J. *et al.* - Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. **European Heart Journal**. 34:19 (2013) 1404-1413. doi: 10.1093/eurheartj/ehs337.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 1995.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Sistema de informação intrínseco ao programa de tuberculose: registo dos casos e monitorização dos resultados. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2000. (Circular Normativa; 8/DT).
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Sistema de Vigilância da Tuberculose (SVIG-TB): substituição da aplicação informática e suporte do registo clínico dos casos. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2001. (Circular Normativa; 6/DT).
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose: ponto da situação epidemiológica e de desempenho: relatório para o Dia Mundial da Tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2011a.

- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose (PNT). [Em linha]. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2011b. Disponível em <https://www.dgs.pt/prevencao-e-controlo-da-doenca/doencas-transmissiveis/areas-de-intervencao/tuberculose.aspx>.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Plano Nacional de Luta contra a Tuberculose: ponto da situação epidemiológica e de desempenho: relatório para o Dia Mundial da Tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2012.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA e Tuberculose. [Em linha]. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2014. Disponível em <https://www.dgs.pt/em-destaque/dia-mundial-da-tuberculose-24-de-marco-pdf11.aspx>.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - PORTUGAL Infecção por VIH, SIDA e Tuberculose em números – 2015. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2015.
- PORTUGAL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DGS - Programa Nacional para a infecção VIH/SIDA e Tuberculose. [Em linha] Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2016. Disponível em <http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/D0749E2D-E9E0-44C9-806E-268848CD9179/0/DadosTuberculose2015.pdf>
- PUNGRASSAMI, P. *et al.* - Has directly observed treatment improved outcomes for patients with tuberculosis in southern Thailand? **Tropical Medicine and International Health**. 7:3 (2002) 271-279. doi: 10.1046/j.1365-3156.2002.00849.x.
- RAKOCZY, K. S.; COHEN, S. H.; NGUYEN, H. H. - Derivation and validation of a clinical prediction score for isolation of inpatients with suspected pulmonary tuberculosis. **Infection Control and Hospital Epidemiology**. 29:10 (2008). doi: 10.1086/593316.
- RALPH, A. P. *et al.* - A simple, valid, numerical score for grading chest x-ray severity in adult smear-positive pulmonary tuberculosis. **Thorax**. 65:10 (2010). doi: 10.1136/thx.2010.136242.
- RANGE, N. *et al.* - The effect of micronutrient supplementation on treatment outcome in patients with pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial in Mwanza, Tanzania. **Tropical Medicine and International Health**. 10:9 (2005) 826-832. doi: 10.1111/j.1365-3156.2005.01463.x.
- REED, G. W. *et al.* - Impact of diabetes and smoking on mortality in tuberculosis. **PLoS ONE**. 8:2 (2013). doi: 10.1371/journal.pone.0058044.
- RIEDER, H. L. - Bases epidemiológicas do controlo da tuberculose. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 2001. ISBN 972-675-085-7.

- RODRIGO, T. *et al.* - A predictive scoring instrument for tuberculosis lost to follow-up outcome. **Respiratory Research**. 13:75 (2012). doi: 10.1186/1465-9921-13-75.
- ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S. - Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998. ISBN 0-316-75780-2.
- RUSEN, I. D. - Tuberculosis retreatment: a topic whose time has come. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 13:10 (2009) 1192.
- SALLES, C. L. G. *et al.* - Defaulting from anti-tuberculosis treatment in a teaching hospital in Rio de Janeiro, Brazil. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 8:3 (2004) 318-322.
- SANTOS, A. - O combate à tuberculose uma abordagem demográfico-epidemiológica. O hospital de repouso de Lisboa (1882-1975). [Em linha]. Lisboa: Faculdade de Letras, Departamento de História. Universidade de Lisboa, 2010. Dissertação de Mestrado. [Consult. 17 mar. 2012]. Disponível em <http://hdl.handle.net/10451/3857>.
- SANTHA, T. *et al.* - Risk factors associated with default, failure and death among tuberculosis patients treated in a DOTS programme in Tiruvallur District, South India, 2000. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 6:9 (2002) 780-788.
- SAWADOGO, B. *et al.* - Risk factors for tuberculosis treatment failure among pulmonary tuberculosis patients in four health regions of Burkina Faso, 2009: case control study. **The Pan African Medical Journal**. 21:152 (2015). doi: 10.11604/pamj.2015.21.152.4827.
- SCHNEIDER, N. K.; NOVOTNY, T. E. - Addressing smoking cessation in tuberculosis control. **Bulletin of the World Health Organization**. 85:10 (2007) 820-821.
- SHAPOVALOVA, O. *et al.* - Tuberculose latente em profissionais de saúde: concordância entre 2 testes diagnósticos. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**. 34:1 (2016) 3-10. doi: 10.1016/j.rpsp.2015.06.005.
- SHARGIE, E. B.; LINDTJØRN, B. - Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Southern Ethiopia. **PLoS Medicine**. 4:2 (2007). doi: 10.1371/journal.pmed.0040037.
- SHARMA, S. K.; MOHAN, A. - Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. **Chest**. 130: (2006) 261-272. doi: 10.1378/chest.130.1.261.
- SHAWENO, D.; WORKU, A. - Tuberculosis treatment survival of HIV positive TB patients on directly observed treatment short-course in Southern Ethiopia: a retrospective cohort study. **BMC Research Notes**. 5:682 (2012). doi: 10.1186/1756-0500-5-682.

- SHMUELI, G. - To explain or to predict?. **Statistical Science**. 25:3 (2010). doi: 10.1214/10-STS330.
- SINCLAIR, D. *et al.* - Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 9:11 (2011). doi: 10.1002/14651858.CD006086.pub3.
- SINGLA, R. *et al.* - Influence of diabetes on manifestations and treatment outcome of pulmonary TB patients. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 10:1 (2006) 74-79.
- SINGLA, R. *et al.* - Risk factors for new pulmonary tuberculosis patients failing treatment under the Revised National Tuberculosis Control Programme, India. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 13:4 (2009) 521-526.
- SMITH, I. - What is DOTS? In: FRIEDEN, T., ed. lit. - Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004a. ISBN 92-4-154603-4. p. 241-245.
- SMITH, I. - What are the global targets for tuberculosis control, and what is the basis of these targets? In: FRIEDEN, T., ed. lit. - Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004b. ISBN 92-4-154603-4. p. 238-240.
- SOARES, E. C. C. *et al.* - Improvements in treatment success rates with directly observed therapy in Rio de Janeiro city. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 10:6 (2006) 690-955.
- SRINATH, S. *et al.* - Tuberculosis 'retreatment others': profile and treatment outcomes in the state of Andhra Pradesh, India. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 15:1 (2011) 105-109.
- STROUP, D. F. *et al.* - Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. **JAMA**. 283:15 (2000) 2008-2012.
- SUGUMARAN, R.; LARSON, S.; DEGROOTE, J. - Spatio-temporal cluster analysis of county-based human West Nile virus incidence in the continental United States. **International Journal of Health Geographics**. 8: 43 (2009). doi: 10.1186/1476-072X-8-43.
- SWAMINATHAN, S.; REKHA, B. - Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. **Clinical Infectious Diseases**. 55:Suppl 3 (2010). doi: 10.1086/651490.
- TB CARE I - International standards for tuberculosis care. 3rd ed. The Hague: TB CARE, 2014.

- THE WORLD BANK - Tuberculosis treatment success rate (% of new cases). [Em linha]. Washington, DC: The World Bank, 2016. [Consult. 4 jan. 2016]. Disponível em <http://data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.CURE.ZS>.
- THYGESEN, L. C.; ERSBØLL, A. K. - When the entire population is the sample: strengths and limitations in register-based epidemiology. **European Journal of Epidemiology**. 29 : 8 (2014) 551-558.
- TIWARI, N. *et al.* - Investigation of geo-spatial hotspots for the occurrence of tuberculosis in Almora district, India, using GIS and spatial scan statistic. **International Journal of Health Geographics**. 5:33 (2006). doi: 10.1186/1476-072X-5-33.
- TOMAN, K. - How does tuberculosis treatment work? In: FRIEDEN, T., ed. lit. - Toman's tuberculosis case detection, treatment and monitoring. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2004. ISBN 92-4-154603-4. p. 102-105.
- TOURAY, K. *et al.* - Spatial analysis of tuberculosis in an Urban West African setting: Is there evidence of clustering? **Tropical Medicine and International Health**. 15:6 (2010) 664-672. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02533.x.
- TURATO, E. R. - Qualitative and quantitative methods in health: definitions, differences and research subjects. **Revista de Saúde Pública**. 39:3 (2005) 507-514. doi: 10.1590/S0034-89102005000300025.
- UCHIMURA, K. *et al.* - Characteristics and treatment outcomes of tuberculosis cases by risk groups, Japan, 2007–2010. **Western Pacific Surveillance and Response**. 4 : 1 (2013) 11-18.
- VALDAGNI, R. *et al.* - Development of a set of nomograms to predict acute lower gastrointestinal toxicity for prostate cancer 3D-CRT. **International Journal of Radiation Oncology, Biology Physics**. 71:4 (2008) 1065-1073.
- VAN DER WERF, M. J. *et al.* - Multidrug resistance after inappropriate tuberculosis treatment: a meta-analysis. **European Respiratory Journal**. 39: (2012) 1511-1519. doi: 10.1183/09031936.00125711.
- VAN DER WERF, M.; BORGDORFF, M. W. - Targets for tuberculosis control: how confident can we be about the data? **Bulletin of the World Health Organization**. 85 : 5 (2007) 370-376. doi: 10.2471/BLT.06.039941.
- VAN HEST, N. A. *et al.* - Tuberculosis control in big cities and urban risk groups in the European Union: A consensus statement. **Eurosurveillance**. 19:9 (2014). doi: 10.2807/1560-7917.ES2014.19.9.20728.
- VAN HEST, R. *et al.* - Tuberculosis treatment outcome monitoring in European Union countries: systematic review. **European Respiratory Journal**. 41: (2013) 635-643. doi: 10.1183/09031936.00030612.

- VASANKARI, T. *et al.* - Risk factors for poor tuberculosis treatment outcome in Finland: a cohort study. **BMC Public Health**. 7 : 291 (2007). doi: 10.1186/1471-2458-7-291.
- VISSER, M. E. *et al.* - The effect of vitamin A and zinc supplementation on treatment outcomes in pulmonary tuberculosis: a randomized controlled trial. **American Journal of Clinical Nutrition**. 9: (2011) 93-100. doi: 10.3945/ajcn.110.001784.
- VOLMINK, J.; MATCHABA, P.; GARNER, P. - Directly observed therapy and treatment adherence. **The Lancet**. 355: (2000) 1345-1350.
- WALLEY, J. D. *et al.* - Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. **Lancet**. 357: (2001) 664-669. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04129-5.
- WANG, C. S. *et al.* - The impact of age on the demographic, clinical, radiographic characteristics and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis patients in Taiwan. **Infection**. 36:4 (2008) 335-340. doi: 10.1007/s15010-008-7199-8.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - What is DOTS ? : a guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva: World Health Organization, 1999. (WHO/CDS/CPC/TB/99; 270).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO Global TB Control 2000 report : Stop TB Partnership. Geneva: World Health Organization, 2000. (WHO/CDS/TB/2000; 275).
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. ISBN 92-4-154599-2.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Epidemiological studies. [Em linha]. Geneva: World Health Organization, 2004. [Consult. 31 Jul. 2015]. Disponível em http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/216_disinfectants_part_4.pdf.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Tuberculosis: DOTS treatment success** [Em linha]. Geneva : World Health Organization, 2006. [Consult. 31 Jul. 2015]. Disponível em <http://www.who.int/whosis/whostat2006TuberculosisDOTSTreatmentSuccess.pdf>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Treatment of tuberculosis guidelines. 4th ed. Geneva : World Health Organization, 2010a. ISBN 978-92-4-154783-3.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - The global plan to stop TB 2011-2015: transforming the fight towards elimination of tuberculosis. Geneva: World Health Organization, 2010b. ISBN 978-92-4-150034-0.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global tuberculosis control: WHO report 2010. Geneva: World Health Organization, 2010c. ISBN 978-92-4-156406-9.

- WORLD HEALTH ORGANIZATION - **Early Detection of Tuberculosis. An Overview of Approaches, Guidelines and Tools**. Geneva: World Health Organization, 2011. ISBN WHO/HTM/STB/PSI/2011.21.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Indicators for monitoring the Millenium Development Goals. [Em linha]. Geneva : World Health Organization, 2012. [Consult. 6 Jan. 2015]. Disponível em <http://mdgs.un.org/unsd/mi/wiki/6-10-Proportion-of-tuberculosis-cases-detected-and-cured-under-directly-observed.ashx>.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Systematic screening for active tuberculosis: principles and recommendations. Geneva: World Health Organization, 2013a. ISBN 978-92-4-154860-1.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Definitions and reporting framework for tuberculosis: 2013 revision. Geneva: World Health Organization, 2013b. ISBN 978-92-4-150534-5.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global strategy and targets for tuberculosis prevention, care and control after 2015. Geneva: World Health Organization, 2014a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Standards and benchmarks for tuberculosis surveillance and vital registration systems. Geneva: World Health Organization, 2014b. ISBN 978-92-4-150672-4.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - Global tuberculosis report 2015. 20th ed. Geneva: World Health Organization, 2015. ISBN 978-92-4-156505-9.
- XU, L. *et al.* - Socio-economic factors affecting the success of tuberculosis treatment in six counties of Shandong Province, China. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**. 14:4 (2010) 440-446.
- ZACHARIAH, R. *et al.* - Operational research in low-income countries: what, why, and how? **The Lancet Infectious Diseases**. 9:11 (2009) 711-717.